

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2021-0005872
(43) 공개일자 2021년01월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/56 (2006.01) C07K 16/40 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/2851 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7031008

(22) 출원일자(국제) 2019년03월28일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년10월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/024714

(87) 국제공개번호 WO 2019/191519

국제공개일자 2019년10월03일

(30) 우선권주장

62/649,238 2018년03월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인

오리오니스 바이오사이언시즈 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02466 뉴턴 275 그로브 스트리트

오리오니스 바이오사이언시즈 비브이

벨기에 비-9052 겐트 테크놀로지파크 94

(72) 발명자

클레이 니콜라이

미국 매사추세츠주 02466 뉴턴 275 그로브 스트리트
오리오니스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 내

데플라 에리크

벨기에 비이 비-9052 즈빈아르데 리비슈스트랏트 120

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인아주

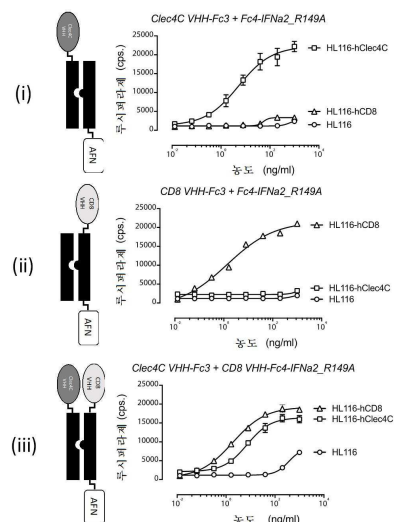
전체 청구항 수 : 총 197 항

(54) 발명의 명칭 이작용성 단백질 및 이의 작제물

(57) 요약

본 발명은 부분적으로 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 치료제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 포함하는 약제학적 조성물 및 다양한 질환의 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도49



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/56 (2013.01)
C07K 16/2815 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 16/2887 (2013.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
C07K 16/40 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/649,264 2018년03월28일 미국(US)
62/649,248 2018년03월28일 미국(US)

(72) 발명자

자뷰 레나르트

벨기에 비이 비-9000 헨트 던데몬트세스틴베크 48
비-501

타베르니에 얀

벨기에 비이 비-9860 발레겐 보텔베크 2

명세서

청구범위

청구항 1

Fc(fragment crystallizable region)-기반 키메라 단백질 복합체(Fc-based chimeric protein complex)로서,

(a) 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하는 인식 도메인(recognition domain)을 포함하는 표적화 모이어티(targeting moiety);

(b) 신호전달체로서,

i) 야생형 신호전달체; 또는

ii) 상기 야생형 신호전달체에 비해서 개선된 안전성을 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 변형된 신호 전달체인, 상기 신호전달체; 및

(c) Fc 도메인으로서, 상기 Fc 도메인은 Fc쇄를 포함하고, 선택적으로 상기 Fc 도메인의 하나 이상의 효과기 기능을 감소시키거나 또는 제거하고/하거나 상기 Fc 도메인의 Fc쇄 짝지움을 촉진시키고/시키거나 상기 Fc 도메인 내의 hinge 영역을 안정화시키는 하나 이상의 돌연변이를 선택적으로 갖는, 상기 Fc 도메인

을 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 링커를 더 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 IgG, IgA, IgD, IgM 또는 IgE로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 인간 IgG, IgA, IgD, IgM 또는 IgE로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 인간 IgG는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호전달체는 변형된 신호전달체이고, 야생형 신호전달체에 비해서 신호전달체의 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도를 갖는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 신호전달체는 변형된 신호전달체이고, 상기 표적화 모이어티는 상기 신호전달체의 수용체에서 상기 변형된 신호전달체의 친화도 또는 활성도를 회복시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc쇄 짝지움은 이온성 짝지움 및/또는 노브-인-홀(knob-in-

hole) 짝지움에 의해서 촉진되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인에 대한 상기 하나 이상의 돌연변이는 상기 Fc 도메인 내의 상기 Fc 쇠들 간의 이온성 짝지움을 야기하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인에 대한 상기 하나 이상의 돌연변이는 상기 Fc 도메인의 높-인-홀 짝지움을 야기하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인에 대한 상기 하나 이상의 돌연변이는 상기 Fc 도메인의 효과기 기능의 감소 또는 제거를 야기하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 종양 세포 및/또는 종양 기질 및/또는 ECM 및/또는 면역 세포 상의 항원 또는 수용체를 인식하고/하거나 이에 결합하는 인식 도메인을 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 면역 세포는 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 및 NK 세포로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄만의 항체(recombinant heavy-chain-only antibody)(VHH), 단일-쇄 항체(scFv), 상어 중쇄만의 항체(shark heavy-chain-only antibody)(VNAR), 미세단백질(microprotein), 다핀(darpin), 안티칼린(anticalin), 아드넥틴(adnectin), 압타머, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자(peptide mimetic molecule), 수용체에 대한 자연 리간드 또는 합성 분자를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 VHH를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 상기 표적의 활성도를 실질적으로 중화시키지 않으면서 이의 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하거나 또는 상기 표적화 모이어티는 이의 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하여, 상기 표적의 활성도를 실질적으로 중화시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 면역 세포를 종양 세포 또는 상기 종양 미세환경에 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 항원 제시를 향상시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 선택적으로 수지상 세포에 의해서, 종양

항원 제시를 향상시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 표적 CD8, CD13, CD20, Clec9A, Clec4c, PD-1, PD-L1, PD-L2, SIRP1 α , FAP, XCR1, 테나신(tenascin) CA1, Flt3 또는 ECM 단백질 중 하나에 결합하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호전달제는 변형된 신호전달제이고, 상기 변형된 신호전달제 내의 상기 돌연변이는 활성도의 약화를 허용하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 23

제22항에 있어서, 효능작용 또는 길항작용 활성도가 약화되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호전달제는 변형된 신호전달제이고, 상기 변형된 신호전달제는 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호전달제는 변형된 신호전달제이고, 상기 변형된 신호전달제는 인간 IFN α 2, IFN α 1, IFN β , IFN γ , 공통 인터페론, TNF, TNFR, TGF- α , TGF- β , VEGF, EGF, PDGF, FGF, TRAIL, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-33, IGF-1 또는 EPO로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 인간 IFN α 2는 서열번호 1 또는 2의 아미노산 서열에 대해서 R33A, T106X₃, R120E, R144X₁, A145X₂, M148A, R149A 및 L153A로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하되, X₁은 A, S, T, Y, L 및 I로부터 선택되고, X₂는 G, H, Y, K 및 D로부터 선택되며, X₃은 A 및 E로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 인간 IFN β 는 서열번호 3의 아미노산 서열에 대해서 W22G, R27G, L32A, L32G, R35A, R35G, V148G, L151G, R152A 및 R152G로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 인간 IL-1 β 는 서열번호 17의 아미노산 서열에 대해서 A117G/P118G, R120G, R120A, L122A, T125G/L126G, R127G, Q130A, Q130W, Q131G, K132A, S137G/Q138Y, L145G, H146A, H146G, H146E, H146N, H146R, L145A/L147A, Q148E, Q148G, Q148L, Q148G/Q150G, Q150G/D151A, M152G, F162A, F162A/Q164E, F166A, Q164E/E167K, N169G/D170G, I172A, V174A, K208E, K209A, K209D, K209A/K210A, K219S, K219Q, E221S, E221K, E221S/N224A, N224S/K225S, E244K 및 N245Q로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 29

제25항에 있어서, 상기 인간 IL-2는 서열번호 18의 아미노산 서열에 대해서 R38A, F42A, Y45A, E62A, N88R, N88I, N88G, D20H, Q126L, Q126F, D109 및 C125로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 30

제25항에 있어서, 상기 인간 TNF α 는 서열번호 14의 아미노산 서열에 대해서 R32G, N34G, Q67G, H73G, L75G, L75A, L75S, T77A, S86G, Y870, Y87L, Y87A, Y87F, V91G, V91A, I97A, I97Q, I97S, T105G, P106G, A109Y, P113G, Y115G, Y115A, E127G, N137G, D143N, A145G, A145T 및 Y87Q/I97A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 동종이량체인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 32

제1항, 제2항 및 제7항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 이종이량체인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 33

제25항에 있어서, 상기 신호전달제는 선택적으로 서열번호 1 또는 2의 아미노산 서열에 대해서 R149A 돌연변이를 갖는, 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 34

제26항 또는 제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 Clec9A에 결합하고, 상기 신호전달제는 선택적으로 돌연변이 R33A, R144A, R144I, R144L, R144S, R144T, R144Y, A145D, A145G, A145H, A145K, A145Y, M148A 및 L153A 중 하나 이상을 갖는, 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-L1에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-1에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 37

제33항에 있어서,

- (i) 상기 표적화 모이어티는 Clec4c에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2이거나 또는
- (ii) 상기 표적화 모이어티는 XCR1에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 38

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD20에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 39

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD13에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 40

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 FAP에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 41

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD8에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 42

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 Flt3에 결합하고, 선택적으로 Flt3L의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분을 포함하며, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 43

제21항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-L1에 대한 scFv이고, 상기 신호전달제는 야생형 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 44

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-L1의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분을 포함하며, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 45

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-1의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분을 포함하며, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 46

제33항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 NGR 펩타이드를 포함하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 47

제25항에 있어서, 상기 신호전달제는 야생형 IFN β 또는 변형된 IFN β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 Clec9A에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 49

제25항에 있어서, 상기 신호전달제는 야생형 IL-1 β 또는 변형된 IL-1 β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD8에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IL-1 β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 51

제25항에 있어서, 상기 신호전달제는 야생형 TNF 또는 변형된 TNF인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD20에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 TNF인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 단백질 복합체는 제2 표적화 모이어티를 더 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 제2 표적화 모이어티는 표적 CD8, CD13, CD20, Clec9A, Clec4c, PD-1, PD-L1, PD-L2, SIRP1 α , FAP, XCR1, 테나신 CA1, Flt3 또는 ECM 단백질 중 하나에 결합하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 단백질 복합체는 제2 신호전달제를 더 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 제2 신호전달제는 야생형 또는 변형된 신호전달제인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 제2 신호전달제는 인간 IFN α 2, IFN α 1, IFN β , IFN γ , 공통 인터페론, TNF, TNFR, TGF- α , TGF- β , VEGF, EGF, PDGF, FGF, TRAIL, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-33, IGF-1 또는 EPO로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 58

암의 치료 또는 예방 방법으로서,

암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법.

청구항 59

암을 치료 또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 60

암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 기저 세포 암종, 담즙관암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추 신경계암; 유방암; 복막의 암; 자궁경부; 융모막암; 결장 및 직장암; 연결 조직암; 소화계의 암; 자궁내막암; 식도암; 안암(eye cancer); 두경부의 암; 위암(위장암 포함); 교아세포종; 간 암종; 간세포암; 상피내 신생물; 신장 또는 신암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종); 흑색종; 골수종; 신경아세포종; 구강암(입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모 세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 음문암; 호지킨림프종(Hodgkin lymphoma) 및 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)을 포함하는 림프종뿐만 아니라, B-세포 림프종(저 등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL) 포함); 소 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급의 확산성 NHL; 고 등급의 면역아세포성 NHL; 고 등급의 림프아구성 NHL; 고 등급의 작은 비-절단된 세포(high grade small non-cleaved cell) NHL; 벌키병(bulky disease) NHL; 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma); AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia); 만성 림프성 백혈병(CLL); 급성 림프모구성 백혈병(ALL); 모발 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종; 및 이식 후 림프구성식성 장애(PTLD)뿐만 아니라 모반증과 관련된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예를 들어, 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이그 증후군(Meigs' syndrome) 중 1종 이상으로부터 선택되는, 방법 또는 용도.

청구항 62

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방 방법으로서,

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 63

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 위한, 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 64

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 65

제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자가면역, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환은 다발성 골수종, 진성 당뇨병, 루푸스, 셀리악병(celiac disease), 크론병(Crohn's disease), 궤양성 결장염, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 경화증, 굿패스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 자가면역 간질, 라스무센의 뇌염(Rasmussen's encephalitis), 원발성 담즙경화증, 경화 쓸개관염, 자가면역 간염, 애디슨병(Addison's disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 섬유근육통, 메니에르 증후군; 이식 거부(예를 들어, 동종이식체 거부의 예방), 악성 빈혈, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부근염, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 라이터 증후군(Reiter's syndrome) 및 그레이브병(Grave's disease)으로부터 선택되는, 방법 또는 용도.

청구항 66

Fc-기반 키메라 단백질 복합체로서,

상기 복합체는 동종이량체이되, 상기 동종이량체는,

(a) 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하는 인식 도메인을 포함하는 표적화 모이어티;

(b) 신호전달제로서,

i) 야생형 신호전달제; 또는

ii) 상기 야생형 신호전달제에 비해서 개선된 안전성을 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 변형된 신호 전달제인, 상기 신호전달제; 및

(c) Fc 도메인으로서, 상기 Fc 도메인은 Fc쇄를 포함하고, 선택적으로 상기 Fc 도메인의 하나 이상의 효과기 기능을 감소시키거나 또는 제거하고/하거나 상기 Fc 도메인 내의 힌지 영역을 안정화시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 상기 Fc 도메인

을 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 67

제66항에 있어서, 하나 이상의 링커를 더 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 IgG, IgA, IgD, IgM 또는 IgE로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 70

제68항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 인간 IgG, IgA, IgD, IgM 또는 IgE로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 인간 IgG는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 72

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호전달제는 변형된 신호전달제이고, 상기 변형된 신호전달제는 야생형 신호전달제에 비해서 신호전달제의 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도를 갖는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 73

제72항에 있어서, 신호전달제는 변형된 신호전달제이고, 상기 표적화 모이어티는 상기 신호전달제의 수용체에서 상기 변형된 신호전달제의 친화도 또는 활성도를 회복시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 74

제66항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인에 대한 상기 하나 이상의 돌연변이는 상기 Fc 도메인의 효과기 기능의 감소 또는 제거를 야기하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 75

제66항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 종양 세포 및/또는 종양 기질 및/또는 ECM 및/또는 면역 세포 상의 항원 또는 수용체를 인식하고/하거나 이에 결합하는 인식 도메인을 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 면역 세포는 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 및 NK 세포로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 77

제66항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄만의 항체(VHH), 단일-쇄 항체(scFv), 상어 중쇄만의 항체(VNAR), 미세단백질, 다핀, 안티칼린, 아드벡틴, 압타머, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자, 수용체에 대한 자연 리간드 또는 합성 분자를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 78

제66항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 VHH를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 79

제66항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 상기 표적의 활성도를 실질적으로 증화시키지 않으면서 이의 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하거나 또는 상기 표적화 모이어티는 이의 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하여, 상기 표적의 활성도를 실질적으로 증화시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 80

제66항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 면역 세포를 종양 세포 또는 상기 종양 미세환경에 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 81

제66항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 항원 제시를 향상시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 82

제66항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 선택적으로 수지상 세포에 의해서, 중앙 항원 제시를 향상시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 83

제66항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 표적 CD8, CD13, CD20, Clec9A, Clec4c, PD-1, PD-L1, PD-L2, SIRP1 α , FAP, XCR1, 테나신 CA1, Flt3 또는 ECM 단백질 중 하나에 결합하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 84

제66항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호전달체는 변형된 신호전달체이고, 상기 변형된 신호전달체 내의 상기 돌연변이는 활성도의 약화를 허용하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 85

제84항에 있어서, 효능작용 또는 길항작용 활성도가 약화되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 86

제66항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 신호전달체는 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 87

제66항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 신호전달체는 인간 IFN α 2, IFN α 1, IFN β , IFN γ , 공통 인터페론, TNF, TNFR, TGF- α , TGF- β , VEGF, EGF, PDGF, FGF, TRAIL, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-33, IGF-1 또는 EPO로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 인간 IFN α 2는 서열번호 1 또는 2의 아미노산 서열에 대해서 R33A, T106X₃, R120E, R144X₁, A145X₂, M148A, R149A 및 L153A로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하되, X₁은 A, S, T, Y, L 및 I로부터 선택되고, X₂는 G, H, Y, K 및 D로부터 선택되며, X₃은 A 및 E로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 89

제87항에 있어서, 상기 인간 IFN β 는 서열번호 3의 아미노산 서열에 대해서 W22G, R27G, L32A, L32G, R35A, R35G, V148G, L151G, R152A 및 R152G로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 90

제87항에 있어서, 상기 인간 IL-1 β 는 서열번호 17의 아미노산 서열에 대해서 A117G/P118G, R120G, R120A, L122A, T125G/L126G, R127G, Q130A, Q130W, Q131G, K132A, S137G/Q138Y, L145G, H146A, H146G, H146E, H146N, H146R, L145A/L147A, Q148E, Q148G, Q148L, Q148G/Q150G, Q150G/D151A, M152G, F162A, F162A/Q164E, F166A, Q164E/E167K, N169G/D170G, I172A, V174A, K208E, K209A, K209D, K209A/K210A, K219S, K219Q, E221S, E221K, E221S/N224A, N224S/K225S, E244K 및 N245Q로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 91

제87항에 있어서, 상기 인간 IL-2는 서열번호 18의 아미노산 서열에 대해서 R38A, F42A, Y45A, E62A, N88R, N88I, N88G, D20H, Q126L, Q126F, D109 및 C125로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 92

제87항에 있어서, 상기 인간 TNF α 는 서열번호 14의 아미노산 서열에 대해서 R32G, N34G, Q67G, H73G, L75G, L75A, L75S, T77A, S86G, Y870, Y87L, Y87A, Y87F, V91G, V91A, I97A, I97Q, I97S, T105G, P106G, A109Y, P113G, Y115G, Y115A, E127G, N137G, D143N, A145G, A145T 및 Y87Q/I97A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 93

제87항에 있어서, 상기 신호전달체는 선택적으로 서열번호 1 또는 2의 아미노산 서열에 대해서 R149A 돌연변이를 갖는, 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 94

제88항 또는 제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 Clec9A에 결합하고, 상기 신호전달체는 선택적으로 돌연변이 R33A, R144A, R144I, R144L, R144S, R144T, R144Y, A145D, A145G, A145H, A145K, A145Y, M148A 및 L153A 중 하나 이상을 갖는, 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 95

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-L1에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 96

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-1에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 97

제93항에 있어서,

(i) 상기 표적화 모이어티는 Clec4c에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2이거나 또는

(ii) 상기 표적화 모이어티는 XCR1에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 98

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD20에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 99

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD13에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 100

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 FAP에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 101

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD8에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 102

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 Flt3에 결합하고, 선택적으로 Flt3L의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분을 포함하며, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 103

제83항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-L1에 대한 scFv이고, 상기 신호전달제는 야생형 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 104

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-L1의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분을 포함하며, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 105

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-1의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분을 포함하며, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 106

제93항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 NGR 펩타이드를 포함하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 107

제87항에 있어서, 상기 신호전달제는 야생형 IFN β 또는 변형된 IFN β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 Clec9A에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 109

제87항에 있어서, 상기 신호전달제는 야생형 IL-1 β 또는 변형된 IL-1 β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 110

제109항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD8에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IL-1 β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 111

제87항에 있어서, 상기 신호전달제는 야생형 TNF α 또는 변형된 TNF α 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 112

제111항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD20에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 TNF α 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 113

제66항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 단백질 복합체는 제2 표적화 모이어티를 더 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 제2 표적화 모이어티는 표적 CD8, CD13, CD20, Clec9A, Clec4c, PD-1, PD-L1, PD-L2, SIRP1 α , FAP, XCR1, 테나신 CA1, F1t3 또는 ECM 단백질 중 하나에 결합하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 115

제66항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 단백질 복합체는 제2 신호전달제를 더 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 116

제115항에 있어서, 상기 제2 신호전달제는 야생형 또는 변형된 신호전달제인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 117

제116항에 있어서, 상기 제2 신호전달제는 인간 IFN α 2, IFN α 1, IFN β , IFN γ , 공통 인터페론, TNF α , TNFR, TGF- α , TGF- β , VEGF, EGF, PDGF, FGF, TRAIL, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-33, IGF-1 또는 EPO로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 118

암의 치료 또는 예방 방법으로서, 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 제66항 내지 제117항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법.

청구항 119

암을 치료 또는 예방하기 위한, 제66항 내지 제117항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 120

암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 제66항 내지 제117항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 121

제118항, 제119항 및 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 기저 세포 암종, 담즙관암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추 신경계암; 유방암; 복막의 암; 자궁경부; 용모막암; 결장 및 직장암; 연결 조직암; 소화계의 암; 자궁 내막암; 식도암; 안암; 두경부의 암; 위암(위장암 포함); 교아세포종; 간 암종; 간세포암; 상피내 신생물; 신장 또는 신암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종); 흑색종; 골수종; 신경아세포종; 구강암(입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 음문암; 호지킨림프종 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종뿐만 아니라, B-세포 림프종(저 등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL) 포함); 소 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급의 확산성 NHL; 고 등급의 면역아세포성 NHL; 고 등급의 림프아구성 NHL; 고 등급의 작은 비-절단된 세포 NHL; 벌키병 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증; 만성 림프성 백혈병(CLL); 급성 림프모구성 백혈병(ALL); 모발 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종; 및 이식 후 림프구성식성 장애(PTLD)뿐만 아니라 모반증과 관련된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예를 들어, 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이그 증후군 중 1종 이상으로부터 선택되는, 방법 또는 용도.

청구항 122

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방 방법으로서,

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 제66항 내지 제117항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 123

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 위한, 제66항 내지 제117항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 124

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 제66항 내지 제117항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 125

제122항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자가면역, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환

은 다발성 골수종, 진성 당뇨병, 루푸스, 셀리악병, 크론병, 케양성 결장염, 길랑-바레 증후군, 경화증, 궤양성 대장염, 베게너 육아종증, 자가면역 간질, 라스무센의 뇌염, 원발성 담즙 경화증, 경화 쓸개관염, 자가면역 간염, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 섬유근육통, 메니에르 증후군; 이식 거부(예를 들어, 동종이식체 거부의 예방), 악성 빈혈, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 라이터 증후군 및 그레이브병으로부터 선택되는, 방법 또는 용도.

청구항 126

Fc-기반 키메라 단백질 복합체로서,

상기 복합체는 이중이량체이되, 상기 이중이량체는,

(a) 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하는 인식 도메인을 포함하는 표적화 모이어티;

(b) 신호전달체로서,

i) 야생형 신호전달체; 또는

ii) 상기 야생형 신호전달체에 비해서 개선된 안전성을 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 변형된 신호 전달체인, 상기 신호전달체; 및

(c) Fc 도메인으로서, 상기 Fc 도메인은 Fc쇄를 포함하고, 선택적으로 상기 Fc 도메인의 Fc쇄 짝지움을 촉진시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖고, 선택적으로 상기 Fc 도메인의 하나 이상의 효과기 기능을 감소시키거나 또는 제거하고/하거나 상기 Fc 도메인 내의 힌지 영역을 안정화시키는 하나 이상의 돌연변이를 더 갖는, 상기 Fc 도메인

을 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 127

제126항에 있어서, 하나 이상의 링커를 더 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 128

제126항 또는 제127항에 있어서, 상기 Fc 도메인의 상기 Fc쇄는 IgG, IgA, IgD, IgM 또는 IgE로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 130

제128항에 있어서, 상기 Fc 도메인의 상기 Fc쇄는 인간 IgG, IgA, IgD, IgM 또는 IgE로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 131

제130항에 있어서, 상기 인간 IgG는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 132

제126항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호전달체는 변형된 신호전달체이고, 상기 변형된 신호전달체는 야생형 신호전달체에 비해서 신호전달체의 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도를 갖는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 신호전달체는 변형된 신호전달체이고, 상기 표적화 모이어티는 상기 신호전달체의 수용체에서 상기 변형된 신호전달체의 친화도 또는 활성도를 회복시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 134

제126항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc쇄 짝지움은 이온성 짝지움 및/또는 홑-인-홀 짝지움에 의해서 촉진되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 135

제126항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc도메인에 대한 상기 하나 이상의 돌연변이는 상기 Fc도메인 내의 상기 Fc쇄들 간의 이온성 짝지움을 야기하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 136

제126항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc도메인에 대한 상기 하나 이상의 돌연변이는 상기 Fc도메인의 홑-인-홀 짝지움을 야기하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 137

제126항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc도메인에 대한 상기 하나 이상의 돌연변이는 상기 Fc도메인의 효과기 기능의 감소 또는 제거를 야기하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 138

제126항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 종양 세포 및/또는 종양 기질 및/또는 ECM 및/또는 면역 세포 상의 항원 또는 수용체를 인식하고/하거나 이에 결합하는 인식 도메인을 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 139

제138항에 있어서, 상기 면역 세포는 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 및 NK 세포로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 140

제126항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄만의 항체(VHH), 단일-쇄 항체(scFv), 상어 중쇄만의 항체(VNAR), 미세단백질, 다핀, 안티칼린, 아드벡틴, 압타머, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자, 수용체에 대한 자연 리간드 또는 합성 분자를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 141

제126항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 VHH를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 142

제126항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 상기 표적의 활성도를 실질적으로 중화시키지 않으면서 이의 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하거나 또는 상기 표적화 모이어티는 이의 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하여, 상기 표적의 활성도를 실질적으로 중화시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 143

제126항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 면역 세포를 종양 세포 또는 상기 종양 미세환경에 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 144

제126항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 항원 제시를 향상시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 145

제126항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 선택적으로 수지상 세포에 의해서, 중앙 항원 제시를 향상시키는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 146

제126항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 표적 CD8, CD13, CD20, Clec9A, Clec4c, PD-1, PD-L1, PD-L2, SIRP1 α , FAP, XCR1, 테나신 CA1, Flt3 또는 ECM 단백질 중 하나에 결합하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 147

제126항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호전달제는 변형된 신호전달제이고, 상기 변형된 신호전달제 내의 상기 돌연변이는 활성도의 약화를 허용하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 148

제147항에 있어서, 효능작용 또는 길항작용 활성도가 약화되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 149

제126항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호전달제는 변형된 신호전달제이고, 상기 변형된 신호전달제는 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 150

제126항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 신호전달제는 인간 IFN α 2, IFN α 1, IFN β , IFN γ , 공통 인터페론, TNF α , TNFR, TGF- α , TGF- β , VEGF, EGF, PDGF, FGF, TRAIL, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-33, IGF-1 또는 EPO로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 151

제150항에 있어서, 상기 인간 IFN α 2는 서열번호 1 또는 2의 아미노산 서열에 대해서 R33A, T106X₃, R120E, R144X₁ A145X₂, M148A, R149A 및 L153A로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하되, X₁은 A, S, T, Y, L 및 I로부터 선택되고, X₂는 G, H, Y, K 및 D로부터 선택되며, X₃은 A 및 E로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 152

제150항에 있어서, 상기 인간 IFN β 는 서열번호 3의 아미노산 서열에 대해서 W22G, R27G, L32A, L32G, R35A, R35G, V148G, L151G, R152A 및 R152G로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 153

제150항에 있어서, 상기 인간 IL-1 β 는 서열번호 17의 아미노산 서열에 대해서 A117G/P118G, R120G, R120A, L122A, T125G/L126G, R127G, Q130A, Q130W, Q131G, K132A, S137G/Q138Y, L145G, H146A, H146G, H146E, H146N, H146R, L145A/L147A, Q148E, Q148G, Q148L, Q148G/Q150G, Q150G/D151A, M152G, F162A, F162A/Q164E, F166A, Q164E/E167K, N169G/D170G, I172A, V174A, K208E, K209A, K209D, K209A/K210A, K219S, K219Q, E221S, E221K, E221S/N224A, N224S/K225S, E244K 및 N245Q로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 154

제150항에 있어서, 상기 인간 IL-2는 서열번호 18의 아미노산 서열에 대해서 R38A, F42A, Y45A, E62A, N88R, N88I, N88G, D20H, Q126L, Q126F, D109 및 C125로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라

라 단백질 복합체.

청구항 155

제150항에 있어서, 상기 인간 TNF α 는 서열번호 14의 아미노산 서열에 대해서 R32G, N34G, Q67G, H73G, L75G, L75A, L75S, T77A, S86G, Y870, Y87L, Y87A, Y87F, V91G, V91A, I97A, I97Q, I97S, T105G, P106G, A109Y, P113G, Y115G, Y115A, E127G, N137G, D143N, A145G, A145T 및 Y87Q/I97A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 156

제150항에 있어서, 상기 신호전달체는 선택적으로 서열번호 1 또는 2의 아미노산 서열에 대해서 R149A 돌연변이를 갖는, 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 157

제151항 또는 제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 Clec9A에 결합하고, 상기 신호전달체는 선택적으로 돌연변이 R33A, R144A, R144I, R144L, R144S, R144T, R144Y, A145D, A145G, A145H, A145K, A145Y, M148A 및 L153A 중 하나 이상을 갖는, 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 158

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-L1에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 159

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-1에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 160

제156항에 있어서,

- (i) 상기 표적화 모이어티는 Clec4c에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2이거나 또는
- (ii) 상기 표적화 모이어티는 XCR1에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 161

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD20에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 162

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD13에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 163

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 FAP에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 164

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD8에 결합하고, 상기 신호전달체는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 165

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 Flt3에 결합하고, 선택적으로 상기 Flt3L의 세포외 도메인 또는 이

의 기능성 부분을 포함하며, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 166

제146항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-L1에 대한 scFv이고, 상기 신호전달제는 야생형 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 167

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-L1의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분을 포함하며, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 168

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 PD-1의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분을 포함하며, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 169

제156항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 NGR 펩타이드를 포함하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN α 2인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 170

제150항에 있어서, 상기 신호전달제는 야생형 IFN β 또는 변형된 IFN β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 171

제170항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 Clec9A에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IFN β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 172

제150항에 있어서, 상기 신호전달제는 야생형 IL-1 β 또는 변형된 IL-1 β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 173

제172항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD8에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 IL-1 β 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 174

제150항에 있어서, 상기 신호전달제는 야생형 TNF α 또는 변형된 TNF α 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 175

제174항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 CD20에 결합하고, 상기 신호전달제는 변형된 TNF α 인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 176

제126항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 단백질 복합체는 제2 표적화 모이어티를 더 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 177

제176항에 있어서, 상기 제2 표적화 모이어티는 표적 CD8, CD13, CD20, Clec9A, Clec4c, PD-1, PD-L1, PD-L2, SIRP1 α , FAP, XCR1, 테나신 CA1, Flt3 또는 ECM 단백질 중 하나에 결합하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 178

제126항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 단백질 복합체는 제2 신호전달제를 더 포함하는,

Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 179

제178항에 있어서, 상기 제2 신호전달제는 야생형 또는 변형된 신호전달제인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 180

제179항에 있어서, 상기 제2 신호전달제는 인간 IFN α 2, IFN α 1, IFN β , IFN γ , 공통 인터페론, TNF α , TNFR, TGF- α , TGF- β , VEGF, EGF, PDGF, FGF, TRAIL, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-33, IGF-1 또는 EPO로부터 선택되는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 181

암의 치료 또는 예방 방법으로서,

암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 제126항 내지 제180항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법.

청구항 182

암을 치료 또는 예방하기 위한, 제126항 내지 제180항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 183

암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 제126항 내지 제180항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 184

제181항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 기저 세포 암종, 담즙관암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추 신경계암; 유방암; 복막의 암; 자궁경부; 용모막암; 결장 및 직장암; 연결 조직암; 소화계의 암; 자궁내막암; 식도암; 안암; 두경부의 암; 위암(위장암 포함); 교아세포종; 간 암종; 간세포암; 상피내 신생물; 신장 또는 신암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종); 흑색종; 골수종; 신경아세포종; 구강암(입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 음문암; 호지킨림프종 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종뿐만 아니라, B-세포 림프종(저 등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL) 포함); 소 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급의 확산성 NHL; 고 등급의 면역아세포성 NHL; 고 등급의 림프아구성 NHL; 고 등급의 작은 비-절단된 세포 NHL; 벌키병 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증; 만성 림프성 백혈병(CLL); 급성 림프모구성 백혈병(ALL); 모발 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종; 및 이식 후 림프구증식성 장애(PTLD)뿐만 아니라 모반증과 관련된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예를 들어, 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이그 증후군 중 1종 이상으로부터 선택되는, 방법 또는 용도.

청구항 185

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방 방법으로서,

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 제126항 내지 제180항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 186

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 위한, 제126항 내지 제180항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 187

자가면역 질환, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한,

제126항 내지 제180항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도.

청구항 188

제185항 내지 제187항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자가면역, 신경변성 질환, 대사 질환 및/또는 심혈관 질환은 다발성 골수종, 진성 당뇨병, 루푸스, 쉐리악병, 크론병, 궤양성 결장염, 길랑-바레 증후군, 경화증, 궂패스 처 증후군, 베게너 육아종증, 자가면역 간질, 라스무센의 뇌염, 원발성 담즙 경화증, 경화 쓸개관염, 자가면역 간염, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 섬유근육통, 메니에르 증후군; 이식 거부(예를 들어, 동종이식체 거부의 예방), 악성 빈혈, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 홍반성 루푸스, 중증 근육력증, 라이터 증후군 및 그레이브병으로부터 선택되는, 방법 또는 용도.

청구항 189

제1항 내지 제57항, 제66항 내지 제117항 또는 제126항 내지 제180항 중 어느 한 항의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 또는 이의 구성성분을 암호화하는 핵산.

청구항 190

제1항 내지 제57항, 제66항 내지 제117항 또는 제126항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2종의 단백질의 복합체인, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 191

제190항에 있어서, 상기 복합체는 1종 이상의 융합 단백질을 포함하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 192

제1항 내지 제57항, 제66항 내지 제117항, 제126항 내지 제180항, 제190항 및 제191항 중 어느 한 항에 있어서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 1A 내지 도 1F, 도 2A 내지 도 2H, 도 3A 내지 도 3H, 도 4A 내지 도 4D, 도 5A 내지 도 5F, 도 6A 내지 도 6J, 도 7A 내지 도 7D, 도 8A 내지 도 8F, 도 9A 내지 도 9J, 도 10A 내지 도 10F, 도 11A 내지 도 11L, 도 12A 내지 도 12L, 도 13A 내지 도 13F, 도 14A 내지 도 14L, 도 15A 내지 도 15L, 도 16A 내지 도 16J, 도 17A 내지 도 17J, 도 18A 내지 도 18F, 도 19A 내지 도 19F, 도 20A 내지 도 20E, 도 38, 도 46A 내지 도 46D, 도 47 및 도 49 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 구성 및/또는 배향을 갖는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 193

제192항에 있어서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 7B에 도시된 구성 및/또는 배향을 갖는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 194

제1항 내지 제57항 및 제126항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 임의의 표적화 모이어티 및 신호전달제 서로에 대해서 이들과 관련하여 그리고/또는 임의의 표적화 모이어티 서로에 대해서 이들과 관련하여 그리고/또는 임의의 신호전달제 서로에 대해서 이들과 관련하여 트랜스 배향/구성을 갖는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 195

제1항 내지 제57항 및 제126항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 임의의 표적화 모이어티 및 신호전달제 서로에 대해서 이들과 관련하여 그리고/또는 임의의 표적화 모이어티 서로에 대해서 이들과 관련하여 그리고/또는 임의의 신호전달제 서로에 대해서 이들과 관련하여 시스 배향/구성을 갖는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

청구항 196

제1항 내지 제57항, 제66항 내지 제117항, 제126항 내지 제180항 및 제190항 내지 제195항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc는 인간 IgG1에 L234A, L235A와, K322A, K322Q, D265A, P32G 및 P331S 치환으로부터 선택된 하나의 추가 돌연변이를 포함하되, 상기 넘버링은 EU 협약(EU convention)에 기초하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합

체.

청구항 197

제1항 내지 제57항, 제66항 내지 제117항, 제126항 내지 제180항 및 제190항 내지 제195항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc는 인간 IgG4에 S228P 치환을 포함하되, 상기 넘버링은 EU 협약에 기초하는, Fc-기반 키메라 단백질 복합체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제62/649,238호(출원일: 2018년 3월 28일); 제62/649,248호(출원일: 2018년 3월 28일); 및 제62/649,264호(출원일: 2018년 3월 28일)의 이익을 주장하며; 이들 기초출원은 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 부분적으로 단편 결정화 가능한 영역(fragment crystallizable region)(Fc)-기반 키메라 단백질 복합체 및 치료제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

[0005] 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 설명

[0006] 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다: 컴퓨터 판독 가능한 포맷의 서열 목록 카피(파일명: ORN-042PC_Sequence_listing, 기록일: 2019년 3월 27일; 파일 크기: 1,521,030바이트).

배경 기술

[0007] 효과기 기능-암호화 생물학적약품(biologics)은 다수의 잠재적인 치료 응용을 갖는 생물학적약품의 부류를 나타낸다. 이러한 작용제가 질환의 치료에 유용하기 위해서, 특히 강력한 효과기 기능(예를 들어, 사이토카인, 이들 중 다수는 이와 같이 인간에게 투여되는 경우 전신 독성임)을 암호화하는 경우 내약성(tolerability) 및 치료 지수를 최대화하는 것이 상당히 중요하다. 따라서, 내재하는 안전성 프로파일을 갖는 이러한 작용제를 조작용하는 것에 대한 요구가 존재하며, 이것은 높은 정확성으로, 조절되는 방식으로 표적 부위(들)(예를 들어, 관상대상 세포 유형 상의 항원)를 선택하기 위해서 효과기 기능의 표적화된 전달이 필요하다.

[0008] 이러한 작용제의 예는 표적화 요소에 연결된, 신호전달체를 갖는 키메라 단백질(예를 들어, 사이토카인)이며, 여기서 신호전달체는 야생형이거나 또는 효과기 기능이 이의 표적(예를 들어, 표적 세포 상의 항원)에 대한 표적화 요소의 결합 시 회복될 수 있도록 하는 방식으로 신호전달체의 활성도의 약화를 유발하도록(예를 들어, 수용체와 상호작용하는/결속하는 능력을 실질적으로 감소시키도록) (예를 들어, 돌연변이에 의해서) 변형된다.

[0009] 그러나, 이러한 키메라 단백질은, 특정 조건, 예를 들어, 큰 규모로 생산되는 능력, 치료 이익 효과를 도출하도록 약물의 적절한 노출 시간을 보장하는 생체내 반감기, 신속한 청소 또는 제한된 조직 통과 및 생체분포를 회피하기 위한 적절한 크기 및 기능을 상당히 손실하지 않으면서 적절한 용해도, 안정성 및 저장성을 보장하는 다른 특성을 충족시킬 경우에만 치료 용도에 사용 가능하다. 중요하게는 상기 특성 중 모두 또는 실질적으로 대부분은 효과기 기능의 조건화된 표적화를 손실하지 않으면서 그리고 변형된 신호전달체와 수용체의 조건화된 결속을 유지하지 않으면서 달성되어야 한다. 보통, 단일의 인접한 폴리펩타이드 쇄에 의해서 암호화되거나 표현되는 키메라 단백질을 사용하여 이러한 모든 목적을 달성하기는 어렵다. 생물학적약품의 내약성 및 치료 지수를 유지하면서 생물학적약품의 이러한 바람직한 특성이 달성될 수 있는 것이 당업계에서 필요하다.

[0010] 생물학적약품의 내약성 및 치료 지수를 유지하면서 생물학적약품의 이러한 바람직한 특성이 달성될 수 있는 것이 당업계에서 필요하다. 추가로, 질환의 치료 또는 예방에 대한 요법으로서 제조 용도에 사용 가능한 효과기 기능-암호화 생물학적약품에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0011] 본 기술은 상기 요약된 요건 중 전부는 아니지만 대부분을 충족시키는 단편 결정화 가능한 영역(Fc)-기반 키메

라 단백질 복합체를 제공한다. 이들 작제물은, 예를 들어, 목적하는 생체내 노출 시간(예를 들어, 반감기), (예를 들어, 생체분포 및 청소 특징을 위한) 크기, 뿐만 아니라 상업적인 생산을 위한 대규모 생산 및/또는 정제(예를 들어, 적절한 용해도, 순도, 안정성 및 저장 특성을 가짐)로 치료제의 생산을 가능하게 하는 약제학적 특성을 부여하는 특징을 또한 제공하면서, 전신 이상 반응(adverse event)이 없거나 또는 완화되면서 효과기 기능이 선택된 표적에 매우 정밀한 방식으로 전달됨으로써 전신 교차-반응성 및 연관 이상 반응을 제한하는 생물 치료제를 암호화한다.

[0012] 일부 양상에서, 본 발명의 기술은 표적을 인식하고/하거나 이에 결합하는 인식 도메인을 포함하는 표적화 모이어티(targeting moiety), 야생형 또는 변형된 신호전달체로서, 변형된 신호전달체는 야생형 신호전달체에 비해서 개선된 안전성을 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 상기 변형된 신호전달체, 및 하나 이상의 Fc쇄를 갖는 Fc 도메인을 포함하는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 Fc 도메인의 효과기 기능을 감소시키거나 제거하고/하거나 Fc 도메인의 Fc쇄 짝지움을 촉진시키고/시키거나 Fc 도메인 내의 힌지 영역을 안정화시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인의 하나 이상의 Fc 도메인은 Fc 도메인의 효과기 기능을 감소시키거나 제거하고/하거나 Fc 도메인의 Fc쇄 짝지움을 촉진시키고/시키거나 Fc 도메인 내의 힌지 영역을 안정화시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.

[0013] 일부 실시형태에서, 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이중이량체이고, 표적화 모이어티 및 신호전달체는 트랜스로 배향된다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이중이량체이고, 짝지움은 리지웨이(Ridgway) 노브-인-홀 작제(knob-in-hole construction)를 통해서 수행된다(본 명세서에 기재된 바와 같음). 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이중이량체이고, 짝지움은 머천트(Merchant) 노브-인-홀 작제를 통해서 수행된다(본 명세서에 기재된 바와 같음).

[0014] 일부 실시형태에서, 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 동종이량체이다.

[0015] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체에서의 하나 이상의 돌연변이는 야생형 신호전달체에 비해서 신호전달체의 수용체에서 친화도 또는 활성도를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 변형된 신호전달체의 친화도 또는 활성도를 회복시킨다.

[0016] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 하나 이상의 추가적인 표적화 모이어티 및/또는 야생형 또는 변형된 신호전달체를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 다중특이적이다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 단일 도메인 항체(single domain antibody)(VHH)이다.

[0017] 또 다른 양상에서, 본 발명의 기술은 다양한 질환 및 장애를 치료 또는 예방하기 위한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 용도에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 암, 감염, 대사 질환, (신경)변성 질환 및 심혈관 질환 및 면역 장애를 치료하기 위해서 사용된다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1A 내지 도 1F, 도 2A 내지 도 2H, 도 3A 내지 도 3H, 도 4A 내지 도 4D, 도 5A 내지 도 5F, 도 6A 내지 도 6J, 도 7A 내지 도 7D, 도 8A 내지 도 8F, 도 9A 내지 도 9J, 도 10A 내지 도 10F, 도 11A 내지 도 11L, 도 12A 내지 도 12L, 도 13A 내지 도 13F, 도 14A 내지 도 14L, 도 15A 내지 도 15L, 도 16A 내지 도 16J, 도 17A 내지 도 17J, 도 18A 내지 도 18F, 도 19A 내지 도 19F, 도 20A 내지 도 20E, 도 38, 도 46A 내지 도 46D, 도 47 및 도 49는 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 다양한 비제한적인 예시적인 개략도를 도시한 도면. 실시형태에서, 각각의 개략도는 본 발명의 조성이다. 도면에 적용된 경우, "TM"은 본 명세서에 기재된 바와 같

은 "표적화 모이어티"를 지칭하고, "SA"는 본 명세서에 기재된 바와 같은 "신호전달체"를 지칭하고, 는 본 명세서에 기재된 바와 같은 선택적인 "링커"이고, 2개의 긴 평행한 직사각형은 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 IgG1로부터, IgG2로부터 또는 IgG4로부터의 하나 이상의 Fc쇄를 갖고, 선택적으로 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 효과기 넥아웃 및/또는 안정화 돌연변이를 갖는 인간 Fc도메인이고, 하나는 돌출부를 갖고, 나머지는 함몰부를 갖는 2개의 긴 평행한 직사각형은 본 명세서에 기재된 바와 같은 노브-인-홀 및/또는 이온성 쌍(하전된 쌍, 이온성 결합 또는 하전된 잔기 쌍이라고도 알려짐) 돌연변이 및 선택적으로 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 효과기 넥아웃 및/또는 안정화 돌연변이를 갖는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은, IgG1로부터, IgG2로부터 또는 IgG4로부터의 하나 이상의 Fc쇄를 갖는 인간 Fc도메인이다.

도 1A 내지 도 1F는 예시적인 동종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 이들 도면은 동종이량체 2-쇄 복합체에

대한 예시적인 구성을 도시한다.

도 2A 내지 도 2H는 2개의 표적화 모이어티(targeting moiety: TM)(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 표적화 모이어티가 일부 실시형태에서 존재할 수 있음)를 갖는 예시적인 동종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, TM1 및 TM2의 위치는 상호 교환 가능하다. 실시형태에서, 박스로 나타낸 작제물(즉, **도 2B** 및 **도 2C**)은 TM1과 TM2 사이에 또는 TM1과 Fc 사이에 신호전달제(signaling agent: SA)를 갖는다.

도 3A 내지 도 3H는 2개의 신호전달제(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 신호전달제가 일부 실시형태에서 존재할 수 있음)를 갖는 예시적인 동종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, SA1 및 SA2의 위치는 상호 교환 가능하다. 실시형태에서, 박스로 나타낸 작제물(즉, **도 3G** 및 **도 3H**)은 SA1과 SA2 사이에 TM을 갖거나 N-말단 또는 C-말단에 TM을 갖는다.

도 4A 내지 도 4D는 분할(split) TM 쇠 및 SA 쇠, 즉 Fc의 눅 쇠 상에 TM을 갖고, Fc의 홀 쇠 상에 SA를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면.

도 5A 내지 도 5F는 분할 TM 쇠 및 SA 쇠, 즉 Fc의 눅 쇠 상에 TM 둘 다를 갖고, Fc의 홀 쇠 상에 SA를 갖고, 2개의 표적화 모이어티(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 표적화 모이어티가 일부 실시형태에 존재할 수 있음)를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, TM1 및 TM2의 위치는 상호 교환 가능하다. 일부 실시형태에서, TM1과 TM2는 동일할 수 있다.

도 6A 내지 도 6J는 분할 TM 쇠 및 SA 쇠, 즉 Fc의 눅 쇠 상에 TM을 갖고, Fc의 홀 쇠 상에 SA를 갖고, 2개의 신호전달제(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 신호전달제가 일부 실시형태에 존재할 수 있음)를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 이들 배향/구성에서, 하나의 SA는 눅 쇠 상에 존재하고, 하나의 SA는 홀 쇠 상에 존재한다. 실시형태에서, SA1 및 SA2의 위치는 상호 교환 가능하다.

도 7A 내지 도 7D는 분할 TM 쇠 및 SA 쇠, 즉 Fc의 눅 쇠 상에 SA를 갖고, Fc의 홀 쇠 상에 TM을 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면.

도 8A 내지 도 8F는 분할 TM 쇠 및 SA 쇠, 즉 Fc의 눅 쇠 상에 SA를 갖고, Fc의 홀 쇠 상에 TM 둘 다를 갖고, 2개의 표적화 모이어티(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 표적화 모이어티가 일부 실시형태에 존재할 수 있음)를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, TM1 및 TM2의 위치는 상호 교환 가능하다. 일부 실시형태에서, TM1과 TM2는 동일할 수 있다.

도 9A 내지 도 9J는 분할 TM 쇠 및 SA 쇠, 즉 Fc의 눅 쇠 상에 SA를 갖고, Fc의 홀 쇠 상에 TM을 갖고, 2개의 신호전달제(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 신호전달제가 일부 실시형태에 존재할 수 있음)를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 이들 배향/구성에서, 하나의 SA는 눅 쇠 상에 존재하고, 하나의 SA는 홀 쇠 상에 존재한다. 실시형태에서, SA1 및 SA2의 위치는 상호 교환 가능하다.

도 10A 내지 도 10F는 동일한 쇠 상에 TM 및 SA를 갖는, 즉, Fc의 눅 쇠 상에 SA 및 TM 둘 다를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면.

도 11A 내지 도 11L는 동일한 쇠 상에 TM 및 SA를 갖는, 즉 Fc의 눅 쇠 상에 SA 및 TM 둘 다를 갖고, 2개의 표적화 모이어티(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 표적화 모이어티가 일부 실시형태에서 존재할 수 있음)를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, TM1 및 TM2의 위치는 상호 교환 가능하다. 일부 실시형태에서, TM1과 TM2는 동일할 수 있다.

도 12A 내지 도 12L는 동일한 쇠 상에 TM 및 SA를 갖는, 즉 Fc의 눅 쇠 상에 SA 및 TM 둘 다를 갖고, 2개의 신호전달제(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 신호전달제가 일부 실시형태에서 존재할 수 있음)를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, SA1 및 SA2의 위치는 상호 교환 가능하다.

도 13A 내지 도 13F는 동일한 쇠 상에 TM 및 SA를 갖는, 즉, Fc의 홀 쇠 상에 SA 및 TM 둘 다를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면.

도 14A 내지 도 14L는 동일한 쇠 상에 TM 및 SA를 갖는, 즉 Fc의 홀 쇠 상에 SA 및 TM 둘 다를 갖고, 2개의 표적화 모이어티(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 표적화 모이어티가 일부 실시형태에서 존재함)를 갖는 예시적인 이종이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, TM1 및 TM2의 위치는 상호 교환 가능하다. 실시형태에서, TM1과 TM2는 동일할 수 있다.

도 15A 내지 도 15L는 동일한 쇠 상에 TM 및 SA를 갖는, 즉 Fc의 홀 쇠 상에 SA 및 TM 둘 다를 갖고, 2개의 신

호전달제(본 명세서에 기재된 바와 같은, 추가의 신호전달제가 일부 실시형태에서 존재할 수 있음)를 갖는 예시적인 이중이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, SA1 및 SA2의 위치는 상호 교환 가능하다.

도 16A 내지 도 16J는 2개의 표적화 모이어티(본 명세서에 기재된 바와 같은, 추가의 표적화 모이어티가 일부 실시형태에서 존재할 수 있음)를 갖고, 좁 Fc 상에 SA를 갖고, 각각의 쇠 상에 TM을 갖는 예시적인 이중이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, TM1과 TM2는 동일할 수 있다.

도 17A 내지 도 17J는 2개의 표적화 모이어티(본 명세서에 기재된 바와 같은, 추가의 표적화 모이어티가 일부 실시형태에서 존재할 수 있음)를 갖고, 홀 Fc 상에 SA를 갖고, 각각의 쇠 상에 TM을 갖는 예시적인 이중이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 실시형태에서, TM1과 TM2는 동일할 수 있다.

도 18A 내지 도 18F는 2개의 신호전달제(본 명세서에 기재된 바와 같은, 추가의 신호전달제가 일부 실시형태에서 존재할 수 있음)를 갖고, 분할 SA 쇠 및 TM 쇠: 좁 상의 SA 및 홀 Fc 상의 TM을 갖는 예시적인 이중이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면.

도 19A 내지 도 19F는 2개의 신호전달제(본 명세서에 기재된 바와 같은, 추가의 신호전달제가 일부 실시형태에서 존재할 수 있음)를 갖고, 분할 SA 쇠 및 TM 쇠: 좁 상의 TM 및 홀 Fc 상의 SA를 갖는 예시적인 이중이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면.

도 20A 내지 도 20E는 실시예 1에 기재된 바와 같이 작제된 동종이량체 또는 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 5종의 변이를 도시한 도면. 이들 예시적인 작제물에서, 9A를 함유하는 항-인간 C-타입 렉틴 도메인(Clec9A) VHH는 표적화 모이어티였고, R149A 돌연변이를 갖는 인간 인터페론 알파 2는 신호전달제였다.

도 21은 도 20A 내지 도 20E의 정제된 단백질을 분할하는 SDS-PAGE 겔을 도시한 도면.

도 22는 동결-해동 안정성 실험을 도시한 도면.

도 23은 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 생물학적 활성도를 도시한 도면.

도 24는 마우스에서 정맥내 투여 후 Fc-AcTaferon(Fc-AFN)의 혈장 농도를 도시한 도면. 시간 지점 시간당 3개의 개별 샘플의 평균 값(+SEM)을 플로팅한다.

도 25는 완충제 또는 2개의 상이한 Fc-AFN 작제물로의 처리 후 인간화된 마우스에서 종양 성장 곡선을 도시한 도면. 시간 지점 시간당 6마리 동물의 평균 값(mm³ 단위)(+SEM)을 플로팅한다.

도 26은 HL116-hClec9A 세포에 대한 링커-길이 변이체의 생물학적 활성도를 도시한 도면. HL116-hClec9A 세포를 링커 길이 변이체의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 27은 HL116 및 HL116-hClec9A 세포에 대한 효과기-변이체의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec9A 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 28은 생물층 간섭측정(bio-layer interferometry: BLI)에서 상이한 효과기-돌연변이를 갖는 인간 IgG1 중쇄 및 힌지 영역(hIgG1) 또는 Fc Actaferon(AFN)의 Fc 도메인(CH2 및 CH3 도메인)에 대한 (보체 성분 1q) C1q의 결합을 도시한 도면.

도 29는 HL116 및 HL116-hClec9A 세포에서 생물학적 활성도에 대한 인터페론(IFN) 돌연변이의 효과를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec9A 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 30은 HL116 및 HL116-hClec9A 세포에 대한 상이한 Fc 포맷의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec9A 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 31은 HL116 및 HL116-hClec9A 세포에 대한 상이한 좁 인 홀(knob in hole: KiH)을 갖는 Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec9A 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 32는 HL116 및 HL116-hClec9A 세포에 대한 1가 및 2가 Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec9A 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의

평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 33은 HL116-hClec9A 세포에 대한 1가 및 2가의 표적화된 Fc AFN의 상대적인 결합을 도시한 도면.

도 34는 HL116 및 HL116-hClec9A 세포에 대한 Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec9A 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 2회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 35는 마우스에서 정맥내 투여 후 Fc-AFN의 혈장 농도를 도시한 도면. 시간 지점 시간당 3개의 개별 샘플의 평균 값($\pm$ SEM)을 플로팅한다.

도 36은 완충제 또는 4개의 상이한 Fc-AFN 작제물로의 처리 후 인간화된 마우스에서 종양 성장 곡선을 도시한 도면. 시간 지점 시간당 5마리 동물의 평균 값(mm^3 단위)을 플로팅한다.

도 37은 완충제 또는 증가하는 용량의 단일 Fc-AFN 작제물로의 처리 후 인간화된 마우스에서 종양 성장 곡선을 도시한 도면. 시간 지점 시간당 5마리 동물의 평균 값(mm^3 단위)을 플로팅한다.

도 38은 PD-L1 VHH AFN 변이체의 개략적인 표현 및 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 39는 PBS, PD-L1 저해제(아테졸리주맙(atezolizumab)) 또는 PD-L1 표적화된 Fc-AFN으로의 처리 후 인간화된 마우스에서의 종양 성장 곡선을 도시한 도면. 시간 지점 시간당 6마리 동물의 평균 값(mm^3 단위)을 플로팅한다.

도 40은 HL116 및 HL116-hClec4C 세포에 대한 IFNa2 및 Clec4C VHH Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec4C 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 41은 HL116 및 HL116-hCD20 세포에 대한 IFNa2 및 CD20 VHH Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hCD20 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 42는 모체 HL116 세포에 대한 CD13 VHH Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116을 과량의 CD13 VHH의 존재 또는 부재 하에서 CD13 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 43은 HL116 및 HL116-hFAP 세포에 대한 IFNa2 및 FAP VHH Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hFAP 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 44는 HL116 및 HL116-hCD8 세포에 대한 IFNa2 및 CD8 VHH Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hCD8 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 45는 유리 PD-L1 VHH 2LIG99와의 경쟁을 포함하여, 모체 PD-L1 양성 HL116 세포(상단) 및 HL116-hClec9A 세포(표적 둘 다를 발현함; 하단)에 대한 이중특이적 Clec9A 및 PD-L1 표적화 Fc AFN의 상대적인 결합을 도시한 도면.

도 46A 내지 **도 46D**는 2개의 표적화 모이어티(본 명세서에 기재된 바와 같음, 추가의 표적화 모이어티가 일부 실시형태에서 존재함)를 갖고, 좁 Fc 상에 SA를 갖고, 각각의쇄 상에 TM을 갖는 예시적인 이중이량체 2-쇄 복합체를 도시한 도면. 각각의 표적화 모이어티는 2개의 카피에 존재하고, TM1 및 TM2의 위치는 상호 교환 가능하다.

도 47은 이중 특이적 Clec9A-PD-L1 Fc AFN 변이체의 개략적인 표현 및 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116(좌측) 및 HL116-hClec9A(우측) 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 48은 PBS, 단일- 또는 이중특이적 Fc-AFN으로의 처리 후 인간화된 마우스에서의 종양 성장 곡선을 도시한 도면. 시간 지점 시간당 4 내지 5마리 동물의 평균 값(mm^3 단위)을 플로팅한다.

도 49는 이중 특이적 Clec4C-CD8 Fc AFN 변이체의 개략적인 표현 및 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체

HL116, HL116-hClec4C 및 HL116-hCD8 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 50은 HL116 및 HL116-hXcr1 세포에 대한 IFNa2 및 scFv Xcr1 Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hXcr1 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 51은 HL116 및 HL116-hCD20 세포에 대한 IFNa2 및 scFv CD20 Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hCD20 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 52는 HEK-이중 세포 및 HEK-이중-hCD20 세포에 대한 종양 괴사 인자(TNF α) 및 CD20 Fc ActaFactor(AFR)의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HEK-이중 또는 유도된 HEK-이중-hCD20 세포를 Fc AFR의 연속 희석물로 밤새 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 53은 일시적인 형질주입된 Hek293T 세포에서 FMS-유사 타이로신 키나제 3 리간드(FLT3L)-Fc-AFN에 대한 pSTAT1을 도시한 도면. FLT3 또는 MOCK(빈 벡터) 형질주입된 Hek293T 세포를 제시된 바와 같이 자극시키고, pSTAT1에 대해서 염색하였다. 2회 반복 측정치의 pSTAT1 양성 세포의 평균 %($\pm$ STDEV)를 플로팅한다.

도 54는 HL116 세포에 대한 IFNa2 및 세포 예정사 단백질 1(programmed cell death protein 1: PD-1)의 세포외(extracellular: ec) 부분(PD-1ec) Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 세포를 과량의 중화 VHH의 존재 또는 부재 하에서 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 55는 HL116 및 HL116-hPD-1 세포에 대한 IFNa2 및 PD-L1ec Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hPD-1 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 56은 NGR 펩타이드 기반 Fc AFN 표적화 CD13의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 2회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다. CLEC9A 표적화된 Fc AFN(R1CHCL50)와의 비교에 의해서 특이성이 입증된다.

도 57은 C-타입 렉틴 도메인 패밀리 4 멤버 C(Clec4C) 양성 세포 및 음성 세포에 대한 표적화된 야생형 및 돌연변이체 IFNa2의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 건강한 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell: PBMC)를 Clec4C Ab로 염색하고, Clec4C-표적화된 야생형 또는 돌연변이체 IFNa2로 15분 동안 자극시켰다. 고정 및 투과 후, 세포를 pSTAT1 Ab로 염색하였다. pSTAT1 양성 세포의 백분율로서 데이터를 플로팅한다.

도 58은 CD8 양성 세포 및 음성 세포에 대한 표적화된 야생형 및 돌연변이체 IFNa2의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 건강한 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 CD8 Ab로 염색하고, CD8-표적화된 야생형 또는 돌연변이체 IFNa2로 15분 동안 자극시켰다. 고정 및 투과 후, 세포를 pSTAT1 Ab로 염색하였다. pSTAT1 양성 세포의 백분율로서 데이터를 플로팅한다.

도 59는 CD19 양성(즉, B-세포) 및 음성 세포에 대한 표적화된 야생형 및 돌연변이체 IFNa2의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 건강한 공여자로부터의 PBMC를 CD19 Ab로 염색하고, CD20-표적화된 야생형 또는 돌연변이체 IFNa2로 15분 동안 자극시켰다. 고정 및 투과 후, 세포를 pSTAT1 Ab로 염색하였다. pSTAT1 양성 세포의 백분율로서 데이터를 플로팅한다.

도 60은 IFNa2 내의 점 돌연변이의 개요를 도시한 도면. 이 도면은 아미노산 번호 30 내지 39 및 142 내지 165로부터의 성숙 인간 IFNa2의 서열(서열번호 2)을 도시한 도면.

도 61은 HL116 및 HL116-hClec9A 세포에 대한 상이한 Clec9A VHH Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec9A 세포를 제시된 농도의 Fc AFN으로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다. 각각의 돌연변이체에 대해서, 막대는 좌측에서 우측으로 1000ng/ml, 10ng/ml, 0.1ng/ml 및 비자극이다.

도 62는 HL116 세포 및 HL116-hClec9A 세포에 대한 IFNa1 및 Clec9A VHH Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec9A 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복

측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 63은 HL116 세포 및 HL116-hClec9A 세포에 대한 IFN γ 및 Clec9A VHH Fc AFN의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hClec9A 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 64는 일시적인 형질주입된 HEK-Blue IL-1 β 세포에 대한 AcTaleukin(ALN)의 생물학적 활성도를 도시한 도면. MOCK(빈 벡터) 또는 인간 CD8 형질주입된 세포를 야생형 IL-1 β 또는 ALN의 연속 희석물로 밤새 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 65는 HEK-이중 세포 및 HEK-이중-hCD20 세포에 대한 TNF α 및 CD20 VHH Fc AFR의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HEK-이중 또는 유도된 HEK-이중-hCD20 세포를 Fc AFR의 연속 희석물로 밤새 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 66은 HL116 및 HL116-hCD8 세포에 대한 IFN γ 및 바이(bi)-AcTakine의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 또는 유도된 HL116-hCD8 세포를 바이-AcTakine의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 67은 일시적인 형질주입된 HEK-Blue IL-1 β 세포에 대한 바이-AcTakine의 생물학적 활성도를 도시한 도면. MOCK 또는 인간 CD8 형질주입된 세포를 야생형 IL-1 β 또는 바이-AcTakine의 연속 희석물로 밤새 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 68은 인간 IgG1 및 IgG4에 기초한 Clec9A Fc AFN 변이체의 생물학적 활성도를 도시한 도면. 모체 HL116 및 HL116-hClec9A 세포를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 3회 반복 측정치의 평균 루시퍼라제 값($\pm$ STDEV)을 플로팅한다.

도 69는 마우스에서 정맥내 투여 후 CLEC9A AFN(이것은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 아님)의 혈장 농도를 도시한 도면. 시간 지점 시간당 3개의 개별 샘플의 평균 값($\pm$ SEM)을 플로팅한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명의 기술은 부분적으로, 수용체 중 하나 이상에 대해서 감소된 친화도 또는 활성도를 갖도록 선택적으로 변형된, 신호전달체 및 특정 표적을 인식하고 이에 결합하는 표적화 모이어티의 발견에 기초한다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 신호전달체 및 1종 이상의 표적화 모이어티는 짝지어져 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 형성할 수 있는 Fc-기반 키메라 단백질에 연결 및/또는 접합 및/또는 융합된다. 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는, 놀랍게도, Fc가 결합된 키메라와 비교할 때 생체내에서 극적으로 개선된 반감기를 갖고, 특히 본 명세서에 기재된 바와 같은 이중이량체 구성에서, 개선된 용해도, 안정성 및 다른 약물-유사 특성으로 인해서 생산, 정제 및 약제학적 제형화에 유용하다. 따라서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 조작 접근법은 요법으로서 사용하기에 특히 적합한 작용제를 산출한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 치료 작용을 필요로 하는 부위(예를 들어, 종양 또는 종양 미세환경)에 결합하고, 면역 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원할 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 효과적인 항종양 면역 반응의 유발을 위한 종양 항원 제시를 향상시킨다. 일부 실시형태에서 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양 세포, 종양 미세환경-연관 세포 또는 기질 표적에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 질환-영향을 받거나 또는 질환-연관된 기관, 조직 및 세포와 연관된 조직-특이적 및/또는 세포-특이적 마커(예를 들어, 항원, 표적)에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 동일하거나 상이한 세포 상에 존재하는 1종 초과 표적/단백질 마커/항원에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2종 이상의 세포 유형에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 1종 초과 세포 유형에 결합하여, 세포 복합체(예를 들어, 면역 세포 및 종양 세포)의 형성을 촉진시킬 수 있다.

[0021] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 항원 제시를 조절한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 면역 반응을 완화시켜 자가면역을 회피 또는 감소시킨다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 면역억제를 제공한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 환자에서 Treg 대 CD8 $^{+}$ T 세포 및/또는 CD4 $^{+}$ T 세포의 비의 증가를 유발한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 환자에서 자가-반응성 T 세포의 감소에 관한 것이다.

- [0022] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예를 들어, 다이설파이드 결합 및/또는 이온성 짝지움에 의해서 형성된 단백질의 복합체이다. 실시형태에서, 단백질의 복합체는 1종 이상의 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 1A 내지 도 1F, 도 2A 내지 도 2H, 도 3A 내지 도 3H, 도 4A 내지 도 4D, 도 5A 내지 도 5F, 도 6A 내지 도 6J, 도 7A 내지 도 7D, 도 8A 내지 도 8F, 도 9A 내지 도 9J, 도 10A 내지 도 10F, 도 11A 내지 도 11L, 도 12A 내지 도 12L, 도 13A 내지 도 13F, 도 14A 내지 도 14L, 도 15A 내지 도 15L, 도 16A 내지 도 16J, 도 17A 내지 도 17J, 도 18A 내지 도 18F, 도 19A 내지 도 19F, 도 20A 내지 도 20E, 도 38, 도 46A 내지 도 46D, 도 47 및 도 49 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 구성 및/또는 배향/구성을 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 7B에 도시된 바와 같은 구성 및/또는 배향/구성을 갖는다.
- [0023] 본 발명의 기술은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 포함하는 약제학적 조성물 및 예를 들어, 암, 자가면역, 신경변성 질환, 대사 질환, 심혈관 질환 및 퇴행성 질환을 비롯한, 다양한 질환의 치료에서의 이의 용도를 제공한다.
- [0024] **Fc 도메인**
- [0025] 단편 결정화 가능한 도메인(Fc 도메인)은 면역계에 관련된 세포, 예를 들어, B 림프구, 수지상 세포, 자연 살해 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 호염기구 및 비만 세포의 세포 표면 상에 위치한 Fc 수용체와 상호작용하는 항체의 꼬리 영역이다. IgG, IgA 및 IgD 항체 아이소타입에서, Fc 도메인은 항체의 2개의 중쇄의 제2 및 제3 불변 도메인으로부터 유래된, 2개의 동일한 단백질 쇄로 구성된다. IgM 및 IgE 항체 아이소타입에서, Fc 도메인은 각각의 폴리펩타이드 쇄에 3개의 중쇄 불변 도메인(C_H 도메인 2 내지 4)을 함유한다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이러한 단백질 복합체의 형성을 촉진시키는 Fc 도메인을 갖는 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG, IgA, IgD, IgM 또는 IgE로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택된다.
- [0027] 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 인간 IgG, IgA, IgD, IgM 또는 IgE로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택된다.
- [0028] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 Fc 도메인은 IgG의 CH2 영역 및 CH3 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG는 인간 IgG이다. 일부 실시형태에서, 인간 IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택된다.
- [0029] 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인에 대한 돌연변이(들)는 Fc 도메인의 효과기 기능을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이된 Fc 도메인은 표적 수용체에 대한 감소된 친화도 또는 결합을 갖는다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, Fc 도메인에 대한 돌연변이는 Fc γ R에 대한 Fc 도메인의 결합을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, Fc γ R은 Fc γ RI; Fc γ RIIa, 131 R/R; Fc γ RIIa, 131 H/H, Fc γ RIIb; 및 Fc γ RIII로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인에 대한 돌연변이는 보체 단백질, 예컨대, C1q 등에 대한 결합을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인에 대한 돌연변이는 Fc γ R 및 보체 단백질, 예컨대, C1q 둘 다에 대한 결합을 감소시키거나 제거한다.
- [0030] 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 LALA 돌연변이를 포함하여 Fc 도메인의 효과기 기능을 감소시키거나 제거한다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, LALA 돌연변이는 인간 IgG(예를 들어, IgG1)에 L234A 및 L235A 치환을 포함한다(여기서 넘버링은 EU 협약(PNAS, Edelman et al., 1969; 63 (1) 78-85)에 따른 인간 IgG1에 대한 CH2 잔기의 일반적으로 사용되는 넘버링에 기초한다).
- [0031] 일부 실시형태에서, 인간 IgG의 Fc 도메인은 L234, L235, K322, D265, P329 및 P331 중 하나 이상에서 돌연변이를 포함하여 Fc 도메인의 효과기 기능을 감소시키거나 제거한다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 돌연변이는 L234A, L234F, L235A, L235E, L235Q, K322A, K322Q, D265A, P329G, P329A, P331G 및 P331S로부터 선택된다.
- [0032] 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 FALA 돌연변이를 포함하여 Fc 도메인의 효과기 기능을 감소시키거나 제거한다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, FALA 돌연변이는 인간 IgG4에서 F234A 및 L235A 치환을 포함한다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 인간 IgG4의 Fc 도메인은 F234, L235, K322, D265 및 P329 중 하나 이상에서 돌연변이를 포함하여 Fc 도메인의 효과기 기능을 감소시키거나 제거한다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 돌연변이는

F234A, L235A, L235E, L235Q, K322A, K322Q, D265A, P329G 및 P329A로부터 선택된다.

[0034] 일부 실시형태에서, Fc 도메인에 대한 돌연변이(들)는 Fc 도메인에서 힌지 영역을 안정화시킨다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 인간 IgG의 S228에서 돌연변이를 포함하여 힌지 영역을 안정화시킨다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 S228P이다.

[0035] 일부 실시형태에서, Fc 도메인에 대한 돌연변이(들)는 Fc 도메인에서 쇠 짝지움을 촉진시킨다. 일부 실시형태에서, 쇠 짝지움은 이온성 짝지움(하전된 쌍, 이온성 결합 또는 하전된 잔기 쌍이라고도 알려짐)에 의해서 촉진된다.

[0036] 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG의 하기 아미노산 잔기 중 하나 이상에서 돌연변이를 포함하여 이온성 짝지움을 촉진시킨다: D356, E357, L368, K370, K392, D399 및 K409.

[0037] 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 인간 IgG Fc 도메인은 표 1의 돌연변이 조합 중 하나를 포함하여 이온성 짝지움을 촉진시킨다.

표 1

하나의 Fc 쇠 상의 치환(들)	다른 Fc 쇠 상의 치환(들)
D356K D399K	K392D K409D
E357R L368R	K370D K409D
E357R L368K	K370D K409D
E357R D399K	K370D K409D
E357R	K370D
L368R D399K	K392D K409D
L368K D399K	K392D K409D
L368R D399K	K409D
L368K D399K	K409D
L368R	K409D
L368K	K409D
K370D K409D	E357R D399K
K370D K409D	E357R L368R
K370D K409D	E357R L368K
K370D K409D	E357R D399K
K370D K409D	E357R L368R
K370D K409D	E357R L368K
K370D	E357R
K370D	E357R
K392D K409D	D356K D399K
K392D K409D	L368R D399K
K392D K409D	L368K D399K
K392D K409D	D399K
D399K	K392D K409D
D399K	K409D
K409D	L368R
K409D	L368K
K409D	L368R D399K
K409D	L368K D399K
K409D	L368R
K409D	L368K
K409D	L368R D399K
K409D	L368K D399K
K409D	D399K

[0038]

[0039] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질 복합체에서 개별 Fc-도메인의 쇠 짝지움은 노-인-홀 돌연변이에 의해서 촉진된다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 Fc 도메인에서 노-인-홀 상호작용을 허용하기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 Fc 쇠는 "노"를 발현하도록 조작되고, 제2 Fc 쇠는 상보성 "홀"을 발현하도록 조작된다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 인간 IgG Fc 도메인은 표 2의 돌연변이를 포함하여 노-인-홀 상호작용을 허용한다.

표 2

하나의 Fc쇄 상의 치환(들)	다른 Fc쇄 상의 치환(들)
T366Y	Y407T
T366Y/F405A	T394W/Y407T
T366W	Y407A
T366W	Y407V
T366Y	Y407A
T366Y	Y407V
T366Y	Y407T

[0040]

[0041]

일부 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에서의 Fc 도메인은 상기에 개시된 돌연변이의 임의의 조합을 포함한다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이온성 짝지움 및/또는 힙-인-홀 상호작용을 촉진시키는 돌연변이를 포함한다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 돌연변이를 포함한다: 이온성 짝지움을 촉진시킴, 힙-인-홀 상호작용을 유도함, Fc 도메인의 효과기 기능을 감소시키거나 제거함 및 Fc 안정화를 야기함(예를 들어, 힌지에서).

[0042]

예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 인간 IgG Fc 도메인은 Fc 도메인에서 이온성 짝지움을 촉진시키고/시키거나 힙-인-홀 상호작용을 촉진시키는 표 3에 개시된 돌연변이를 포함한다.

표 3

하나의 Fc쇄 상의 치환(들)	다른 Fc쇄 상의 치환(들)
T366W K370D	E357R Y407A
T366W K370D	E357R Y407V
T366W K409D	L368R Y407A
T366W K409D	L368R Y407V
T366W K409D	L368K Y407A
T366W K409D	L368K Y407V
T366W K409D	L368R D399K Y407A
T366W K409D	L368R D399K Y407V
T366W K409D	L368K D399K Y407A
T366W K409D	L368K D399K Y407V
T366W K409D	D399K Y407A
T366W K409D	D399K Y407V
T366W K392D K409D	D399K Y407A
T366W K392D K409D	D399K Y407V
T366W K392D K409D	D356K D399K Y407A
T366W K392D K409D	D356K D399K Y407V
T366W K370D K409D	E357R D399K Y407A
T366W K370D K409D	E357R D399K Y407V
T366W K370D K409D	E357R L368R Y407A
T366W K370D K409D	E357R L368R Y407V
T366W K370D K409D	E357R L368K Y407A
T366W K370D K409D	E357R L368K Y407V
T366W K392D K409D	L368R D399K Y407A
T366W K392D K409D	L368R D399K Y407V
T366W K392D K409D	L368K D399K Y407A
T366W K392D K409D	L368K D399K Y407V
E357R T366W	K370D Y407A
E357R T366W	K370D Y407V
T366W L368R	Y407A K409D
T366W L368R	Y407V K409D
T366W L368K	Y407A K409D
T366W L368K	Y407V K409D
T366W L368R D399K	Y407A K409D
T366W L368R D399K	Y407V K409D
T366W L368K D399K	Y407A K409D
T366W L368K D399K	Y407V K409D
T366W D399K	Y407A K409D
T366W D399K	Y407V K409D
T366W D399K	K392D Y407A K409D
T366W D399K	K392D Y407V K409D
T366W D356K D399K	K392D Y407A K409D
T366W D356K D399K	K392D Y407V K409D
E357R T366W D399K	K370D Y407A K409D
E357R T366W D399K	K370D Y407V K409D
E357R T366W L368R	K370D Y407A K409D
E357R T366W L368R	K370D Y407V K409D
E357R T366W L368K	K370D Y407A K409D
E357R T366W L368K	K370D Y407V K409D
T366W L368R D399K	K392D Y407A K409D
T366W L368R D399K	K392D Y407V K409D
T366W L368K D399K	K392D Y407A K409D

[0043]

[0044]

예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 인간 IgG Fc 도메인은 Fc 도메인의 이온성 짝지움을 촉진시키거나 염-인-홀 상호작용을 촉진시키거나 이들의 조합을 촉진시키는, 표 4에 개시된 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 표 4의 "쇄 1" 및 "쇄 2"는 상호 교환될 수 있다(예를 들어, 쇠 1은 Y407T를 가질 수 있고, 쇠 2는 T366Y를 가질 수 있다).

표 4

채 1 돌연변이	채 2 돌연변이	참고문헌	IgG
T366Y	Y407T	Ridgway <i>et al.</i> , 1996 Protein Engineering, Design and Selection, Volume 9, Issue 7, 1 July 1996, Pages 617-62	IgG1
T366Y/F405A	T394W/Y407T	Ridgway <i>et al.</i> , 1996 Protein Engineering, Design and Selection, Volume 9, Issue 7, 1 July 1996, Pages 617-62	IgG1
T366W	Y407A	Atwell <i>et al.</i> , 1997 JMB Volume 270, Issue 1, 4 July 1997, Pages 26-35	IgG1
T366W	T366S/L368V/Y407A	Atwell <i>et al.</i> , 1997 JMB Volume 270, Issue 1, 4 July 1997, Pages 26-35	IgG1
T366W	L368A/Y407A	Atwell <i>et al.</i> , 1997 JMB Volume 270, Issue 1, 4 July 1997, Pages 26-35	IgG1
T366W	T366S/L368A/Y407A	Atwell <i>et al.</i> , 1997 JMB Volume 270, Issue 1, 4 July 1997, Pages 26-35	IgG1
T366W	T366S/L368G/Y407V	Atwell <i>et al.</i> , 1997 JMB Volume 270, Issue 1, 4 July 1997, Pages 26-35	IgG1
T366W/D399C	T366S/L368A/K392C/Y407V	Merchant <i>et al.</i> , 1998 Nature Biotechnology volume 16, pages 677-681 (1998)	IgG1
T366W/K392C	T366S/L368A/D399C/Y407V	Merchant <i>et al.</i> , 1998 Nature Biotechnology volume 16, pages 677-681 (1998)	IgG1
S354C/T366W	Y349C/T366S/L368A/Y407V	Merchant <i>et al.</i> , 1998 Nature Biotechnology volume 16, pages 677-681 (1998)	IgG1
Y349C/T366W	S354C/T366S/L368A/Y407V	Merchant <i>et al.</i> , 1998 Nature Biotechnology volume 16, pages 677-681 (1998)	IgG1
E356C/T366W	Y349C/T366S/L368A/Y407V	Merchant <i>et al.</i> , 1998 Nature Biotechnology volume 16, pages 677-681 (1998)	IgG1
Y349C/T366W	E356C/T366S/L368A/Y407V	Merchant <i>et al.</i> , 1998 Nature Biotechnology volume 16, pages 677-681 (1998)	IgG1
E357C/T366W	Y349C/T366S/L368A/Y407V	Merchant <i>et al.</i> , 1998 Nature Biotechnology volume 16, pages 677-681 (1998)	IgG1
Y349C/T366W	E357C/T366S/L368A/Y407V	Merchant <i>et al.</i> , 1998 Nature Biotechnology volume 16, pages 677-681 (1998)	IgG1
D339R	K409E	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
D339K	K409E	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1

[0045]

D339R	K409D	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
D339K	K409D	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
D339K	K360D/K409E	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
D339K	K392D/K409E	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
D339K/E356K	K392D/K409E	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
D339K/E357K	K392D/K409E	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
D339K/E356K	K409E/K439D	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
D339K/E357K	K370D/K409E	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
D339K/E356K/E357K	K370D/K392D/K409E	Gunasekaran <i>et al.</i> , 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG1
S364H/F405A	Y349T/T394F	Moore <i>et al.</i> , 2011 mAbs, 3:6, 546-557	IgG1
S364H/T394F	Y349T/F405A	Moore <i>et al.</i> , 2011 mAbs, 3:6, 546-557	IgG1
D221R/P228R/K409R	D221E/P228E/L368E	Strop <i>et al.</i> , 2012 JMB Volume 420, Issue 3, 13 July 2012, Pages 204-219	IgG1
C223R/E225R/P228R/K409R	C223E/P228E/L368E	Strop <i>et al.</i> , 2012 JMB Volume 420, Issue 3, 13 July 2012, Pages 204-219	IgG2
F405L	K409R	Labryn <i>et al.</i> , 2013 PNAS March 26, 2013. 110(13)5145-5150	IgG1
F405A/Y407V	T394W	Von Kreudenstein <i>et al.</i> , 2013 mAbs Volume 5, 2013 - Issue 5, pp.644-654	IgG1
F405A/Y407V	T366I/T394W	Von Kreudenstein <i>et al.</i> , 2013 mAbs Volume 5, 2013 - Issue 5, pp.644-654	IgG1
F405A/Y407V	T366L/T394W	Von Kreudenstein <i>et al.</i> , 2013 mAbs Volume 5, 2013 - Issue 5, pp.644-654	IgG1
F405A/Y407V	T366L/K392M/T394W	Von Kreudenstein <i>et al.</i> , 2013 mAbs Volume 5, 2013 - Issue 5, pp.644-654	IgG1
L351Y/F405A/Y407V	T366L/K392M/T394W	Von Kreudenstein <i>et al.</i> , 2013 mAbs Volume 5, 2013 - Issue 5, pp.644-654	IgG1
T350V/L351Y/F405A/Y407V	T350V/T366L/K392M/T394W	Von Kreudenstein <i>et al.</i> , 2013 mAbs Volume 5, 2013 - Issue 5, pp.644-654	IgG1
T350V/L351Y/F405A/Y407V	T350V/T366L/K392L/T394W	Von Kreudenstein <i>et al.</i> , 2013 mAbs Volume 5, 2013 - Issue 5, pp.644-654	IgG1
K409W	D339V/F405T	Choi <i>et al.</i> , 2013 PNAS January 2, 2013. 110(1)270-275	IgG1
K360E	Q347R	Choi <i>et al.</i> , 2013 PNAS January 2, 2013. 110(1)270-275	IgG1
K360E/K409W	D339V/Q347R/F405T	Choi <i>et al.</i> , 2013 PNAS January 2, 2013. 110(1)270-275	IgG1
Y349C/K360E/K409W	D339V/Q347R/S354C/F405T	Choi <i>et al.</i> , 2013 PNAS January 2, 2013. 110(1)270-275	IgG1
K392A/K409D	E356K/D399K	Leaver-Fey <i>et al.</i> , 2016 Structure Volume 24, Issue 4, 5 April 2016, Pages 641-651	IgG1
T366W	T366S/L358A/Y407A	Leaver-Fey <i>et al.</i> , 2016 Structure Volume 24, Issue 4, 5 April 2016, Pages 641-651	IgG1

[0046]

D339M/Y407A	T336V/K409V	Leaver-Fey <i>et al.</i> , 2016 Structure Volume 24, Issue 4, 5 April 2016, Pages 641-651	IgG1
D339M/K360D/Y407A	T336V/E345R/Q347R/K409V	Leaver-Fey <i>et al.</i> , 2016 Structure Volume 24, Issue 4, 5 April 2016, Pages 641-651	IgG1
Y349S/T366V/K370Y/K409V	E357D/S364Q/Y407A	Leaver-Fey <i>et al.</i> , 2016 Structure Volume 24, Issue 4, 5 April 2016, Pages 641-651	IgG1
Y349S/T366M/K370Y/K409V	E356G/E357D/S364Q/Y407A	Leaver-Fey <i>et al.</i> , 2016 Structure Volume 24, Issue 4, 5 April 2016, Pages 641-651	IgG1
Y349S/T366M/K370Y/K409V	E357D/S364R/Y407A	Leaver-Fey <i>et al.</i> , 2016 Structure Volume 24, Issue 4, 5 April 2016, Pages 641-651	IgG1

그리고 미국 특허 제 US20150284475A1 호의 표 1 내지 표 3에 기재된 바와 같은 임의의 조합물

[0047]

[0048]

예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 인간 IgG Fc 도메인은 Fc 도메인에서 Fc γR 및/또는 보체 결합을 감소시키거나 제거하는 표 5에 개시된 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 표 5 돌연변이는 두 세트에 존재한다.

표 5

제 1 돌연변이	참고문헌	IgG
L234A/L235A	Alegre <i>et al.</i> , 1994 Transplantation 57:1537-1543	IgG1
F234A/L235A	Alegre <i>et al.</i> , 1994 Transplantation 57:1537-1543	IgG4
L235E	Morgan <i>et al.</i> , 1995 Immunology. 1995 Oct; 86(2): 319-324.	IgG1
L235E	Morgan <i>et al.</i> , 1995 Immunology. 1995 Oct; 86(2): 319-324.	IgG4
L235A	Morgan <i>et al.</i> , 1995 Immunology. 1995 Oct; 86(2): 319-324.	IgG1
G237A	Morgan <i>et al.</i> , 1995 Immunology. 1995 Oct; 86(2): 319-324.	IgG1
N297H	Tao and Morrison, J. Immunol. 1989; 143:2595-2601	IgG1
N297Q	Tao and Morrison, J. Immunol. 1989; 143:2595-2601	IgG1
N297K	Tao and Morrison, J. Immunol. 1989; 143:2595-2601	IgG3
N297Q	Tao and Morrison, J. Immunol. 1989; 143:2595-2601	IgG3
D265A	Idusogie <i>et al.</i> , 2000 J Immunol April 15, 2000, 164 (8) 4178-4184	IgG1
D270A, V, K	Idusogie <i>et al.</i> , 2000 J Immunol April 15, 2000, 164 (8) 4178-4184	IgG1
K322A, L, M, D, E	Idusogie <i>et al.</i> , 2000 J Immunol April 15, 2000, 164 (8) 4178-4184	IgG1
P329A, X	Idusogie <i>et al.</i> , 2000 J Immunol April 15, 2000, 164 (8) 4178-4184	IgG1
P331A, S, G, X	Idusogie <i>et al.</i> , 2000 J Immunol April 15, 2000, 164 (8) 4178-4184	IgG1
D265A	Idusogie <i>et al.</i> , 2000 J Immunol April 15, 2000, 164 (8) 4178-4184	IgG1
L234A	Hezareh <i>et al.</i> , 2001 J. Virol. December 2001 vol. 75 no. 24 12161-12168	IgG1

[0049]

L234A/L235A	Hezareh <i>et al.</i> , 2001 J. Virol. December 2001 vol.75 no. 24 12161-12168	IgG1
L234F/L235E/P331S	Oganesyan <i>et al.</i> , 2008 Acta Cryst. (2008). D64, 700-704	IgG1
H268Q/V309L/A330S/P331S	An <i>et al.</i> , 2009 mAbs Volume 1, 2009 - Issue 6, pp. 572-579	IgG1
G236R/L328R	Moore <i>et al.</i> , 2011 mAbs Volume 3, 2011 - Issue 6, pp. 546-557	IgG1
N297G	Couch <i>et al.</i> , 2013 Sci. Transl. Med., 5 (2013) 183ra57, 1-12	IgG1
N297G/D265A	Couch <i>et al.</i> , 2013 Sci. Transl. Med., 5 (2013) 183ra57, 1-12	IgG1
V234A/G237A/P328S/H268A/V309L/A330S/P331S	Vafa <i>et al.</i> , 2014 Methods Volume 65, Issue 1, 1 January 2014, Pages 114-126	IgG2
L234A/L235A/P329G	Lo <i>et al.</i> , 2016 The Journal of Biological Chemistry 292, 3900-3908	IgG1
N297D	Schlothauer <i>et al.</i> , 2016 Protein Engineering, Design and Selection, Volume 29, Issue 10, 1 October 2016, Pages 457-466	IgG1
S228P/L235E	Schlothauer <i>et al.</i> , 2016 Protein Engineering, Design and Selection, Volume 29, Issue 10, 1 October 2016, Pages 457-466	IgG4
S228P/L235E/P329G	Schlothauer <i>et al.</i> , 2016 Protein Engineering, Design and Selection, Volume 29, Issue 10, 1 October 2016, Pages 457-466	IgG4
L234F/L235A/K322Q	Borok <i>et al.</i> , 2017 J Pharm Sci April 2017 Volume 106, Issue 4, Pages 1008-1017	IgG1
L234F/L235Q/P331G	Borok <i>et al.</i> , 2017 J Pharm Sci April 2017 Volume 106, Issue 4, Pages 1008-1017	IgG1
L234F/L235Q/K322Q	Borok <i>et al.</i> , 2017 J Pharm Sci April 2017 Volume 106, Issue 4, Pages 1008-1017	IgG1
L234A/L235A/G237A/P328S/H268A/A330S/P331S	Tam <i>et al.</i> , 2017 Open Access Antibodies 2017, 6(3), 12; doi:10.3390/antib6030012	IgG1
S228P/F234A/L235A	Tam <i>et al.</i> , 2017 Open Access	IgG4

[0050]

	Antibodies 2017, 6(3), 12; doi:10.3390/antib6030012	
S228P/F234A/L235A/G237A/P238S	Tam <i>et al.</i> , 2017 Open Access Antibodies 2017, 6(3), 12; doi:10.3390/antib6030012	IgG4
S228P/F234A/L235A/G236 /G237A/P238S	Tam <i>et al.</i> , 2017 Open Access Antibodies 2017, 6(3), 12; doi:10.3390/antib6030012	IgG4

[0051]

[0052]

일부 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에서 Fc 도메인은 동종이량체이고, 즉, 키메라 단백질 복합체에서 Fc 도메인은 2개의 동일한 단백질 쇄를 포함한다.

[0053]

일부 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에서 Fc 도메인은 이종이량체이고, 즉, 키메라 단백질 복합체에서 Fc 도메인은 2개의 동일하지 않은 단백질 쇄를 포함한다.

[0054]

일부 실시형태에서, 이종이량체 Fc 도메인은 본 명세서에 기재된 이온성 짝지움 및/또는 뉴-인-홀 돌연변이를 사용하여 조작된다. 일부 실시형태에서, 이종이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 트랜스 배향/구성을 갖는다. 트랜스 배향/구성에서, 표적화 모이어티 및 신호전달체는, 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에서의 동일한 폴리펩타이드 쇄 상에서 발견되지 않는다. 일부 실시형태에서, 신호전달체 및 표적화 모이

어티는 Fc 도메인의 동일한 단부(N-말단 또는 C-말단) 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 신호전달제 및 표적화 모이어티는 Fc 도메인의 상이한 단부(N-말단 또는 C-말단) 상에 존재한다.

[0055] 일부 실시형태에서, 이중이량체 Fc 도메인은 본 명세서에 기재된 이온성 짝지움 및/또는 좁-인-홀 돌연변이를 사용하여 조작된다. 일부 실시형태에서, 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 트랜스 배향을 갖는다.

[0056] 트랜스 배향에서, 표적화 모이어티 및 신호전달제는, 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에서의 동일한 폴리펩타이드 쇄 상에서 발견되지 않는다. 트랜스 배향에서, 표적화 모이어티 및 신호전달제는, 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체에서의 별개의 폴리펩타이드 쇄 상에서 발견된다. 시스 배향에서, 표적화 모이어티 및 신호전달제는, 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체에서의 동일한 폴리펩타이드 쇄 상에서 발견된다.

[0057] 일부 실시형태에서, 하나를 초과하는 표적화 모이어티가 본 명세서에 기재된 이중이량체 단백질 복합체에 존재하는 경우, 하나의 표적화 모이어티는 트랜스 배향(신호전달제에 대해서)으로 존재할 수 있는 반면, 또 다른 표적화 모이어티는 시스 배향(신호전달제에 대해서)으로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 신호전달제 및 표적화 모이어티는 Fc 도메인의 동일한 단부/측면(N-말단 또는 C-말단 단부) 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 신호전달제 및 표적화 모이어티는 Fc 도메인의 상이한 측면/단부(N-말단 및 C-말단 단부) 상에 존재한다.

[0058] 일부 실시형태에서, 하나 초과하는 표적화 모이어티가 본 명세서에 기재된 이중이량체 단백질 복합체에 존재하는 경우, 표적화 모이어티는 이중이량체 단백질 복합체의 동일한 Fc 쇄 상에서 또는 2개의 상이한 Fc 쇄 상에서 발견될 수 있다(후자의 경우, 표적화 모이어티는 서로에 대해서 트랜스로 존재할 것인데, 그 이유는 이들이 상이한 Fc 쇄 상에 존재하기 때문이다). 일부 실시형태에서, 하나 초과하는 표적화 모이어티가 동일한 Fc 쇄 상에 존재하는 경우, 표적화 모이어티는 Fc 쇄의 동일하거나 상이한 측면/단부(N-말단 및/또는 C-말단 단부) 상에 존재할 수 있다.

[0059] 일부 실시형태에서, 하나 초과하는 신호전달제가 본 명세서에 기재된 이중이량체 단백질 복합체에 존재하는 경우, 신호전달제는 이중이량체 단백질 복합체의 동일한 Fc 쇄 상에서 또는 2개의 상이한 Fc 쇄 상에서 발견될 수 있다(후자의 경우, 신호전달제는 서로에 대해서 트랜스로 존재할 것인데, 그 이유는 이들이 상이한 Fc 쇄 상에 존재하기 때문이다). 일부 실시형태에서, 하나 초과하는 신호전달제가 동일한 Fc 쇄 상에 존재하는 경우, 신호전달제는 Fc 쇄의 동일하거나 상이한 측면/단부(N-말단 및/또는 C-말단 단부) 상에 존재할 수 있다.

[0060] 일부 실시형태에서, 하나를 초과하는 신호전달제가 본 명세서에 기재된 이중이량체 단백질 복합체에 존재하는 경우, 하나의 신호전달제는 트랜스 배향(표적화 모이어티에 대해서)으로 존재할 수 있는 반면, 또 다른 신호전달제는 시스 배향(표적화 모이어티에 대해서)으로 존재할 수 있다.

[0061] 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 서열 Cys-Pro-Pro-Cys(서열번호 1341)를 함유하는 야생형 인간 IgG1의 코어 힌지 영역을 포함하거나 이것으로 시작한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 또한 상부 힌지 또는 이의 부분(예를 들어, DKTHCTPPC(서열번호 1342; 국제 특허 공개 제WO2009053368호 참조), EPKSCDKTHTCPPC(서열번호 1343) 또는 EPKSSDKTHTCPPC(서열번호 1344; 문헌[Lo et al., Protein Engineering vol.11 no. 6 pp.495-500, 1998] 참조)을 포함한다.

[0062] 신호전달제(SA)

[0063] 일부 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 1종 이상의 신호전달제(SA)를 포함한다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 신호전달제는 야생형 신호전달제 또는 변형된 신호전달제일 수 있다.

[0064] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는, Fc에 융합되지 않은 신호전달제 또는 복합체, 예를 들어, 비제한적으로 이중이량체 복합체의 맥락이 아닌 신호전달제에 대해서 개선된 표적 선택성 및 안전성을 갖는 야생형 신호전달제를 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는, Fc에 융합되지 않은 신호전달제 또는 복합체, 예를 들어, 비제한적으로 이중이량체 복합체의 맥락이 아닌 신호전달제에 대해서 개선된 표적 선택적인 활성도를 갖는 야생형 신호전달제를 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 조건부 활성도(conditional activity)를 허용한다.

[0065] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는, Fc에 융합되지 않은 신호전달제 또는 복합체, 예를 들어, 비제한적으로 이중이량체 복합체의 맥락이 아닌 신호전달제와 비교할 때 약화된 활성도 중 하나 이상, 예컨대, 감소된 결합 친화도, 감소된 내인성 활성도 및 감소된 특이적 생물활성도 중 하나 이상을 갖는 야생형 신호전달제를 포함한다.

- [0066] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는, Fc에 융합되지 않은 신호전달제 또는 복합체, 예를 들어, 비제한적으로 이중이량체 복합체의 맥락이 아닌 신호전달제에 비해서 개선된 안전성, 예를 들어, 감소된 전신 독성, 감소된 부작용 및 감소된 표적외 효과를 갖는 야생형 신호전달제를 포함한다. 각종 실시형태에서, 개선된 안정성은 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질이 Fc에 융합되지 않은 신호전달제 또는 복합체, 예를 들어, 비제한적으로 이중이량체 복합체의 맥락이 아닌 신호전달제와 비교할 때 야생형 신호전달제의 보다 낮은 독성(예를 들어, 전신 독성 및/또는 조직/기관-연관 독성); 및/또는 적어지거나 실질적으로 제거된 부작용; 및/또는 증가된 내약성, 적어지거나 실질적으로 제거된 이상 반응; 및/또는 감소되거나 실질적으로 제거된 표적외 효과; 및/또는 증가된 치료창을 제공함을 의미한다.
- [0067] 일부 실시형태에서, 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도는 본 명세서에 기재된 바와 같은 표적화 모이어티 중 하나 이상을 갖는 본 발명의 복합체를 포함시킴으로써 회복될 수 있다.
- [0068] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수용체 중 하나 이상에 대해서, 감소된, 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도, 예컨대, 결합(예를 들어, K_D) 및/또는 활성화(예를 들어, 변형된 신호전달제가 예를 들어, K_A 및/또는 EC_{50} 으로서 측정 가능한, 이의 수용체의 효능제인 경우) 및/또는 저해(예를 들어, 변형된 신호전달제가 예를 들어, K_I 및/또는 IC_{50} 으로서 측정 가능한, 이의 수용체의 길항제인 경우)를 갖는 야생형 신호전달제를 포함한다. 각종 실시형태에서, 신호전달제의 수용체에서의 감소된 친화도는 활성도의 약화를 허용한다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 Fc에 융합되지 않은 신호전달제 또는 복합체, 예를 들어, 비제한적으로 이중이량체 복합체의 맥락이 아닌 신호전달제와 비교할 때 수용체에 대해서 약 1% 또는 약 3%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 10% 내지 20%, 약 20% 내지 40%, 약 50%, 약 40% 내지 60%, 약 60% 내지 80%, 약 80% 내지 100%의 친화도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 결합 친화도는 Fc에 융합되지 않은 신호전달제 또는 복합체, 예를 들어, 비제한적으로 이중이량체 복합체의 맥락이 아닌 신호전달제와 비교할 때 적어도 약 2배 더 낮거나, 약 3배 더 낮거나, 약 4배 더 낮거나, 약 5배 더 낮거나, 약 6배 더 낮거나, 약 7배 더 낮거나, 약 8배 더 낮거나, 약 9배 더 낮거나, 적어도 약 10배 더 낮거나, 적어도 약 15배 더 낮거나, 적어도 약 20배 더 낮거나, 적어도 약 25배 더 낮거나, 적어도 약 30배 더 낮거나, 적어도 약 35배 더 낮거나, 적어도 약 40배 더 낮거나, 적어도 약 45배 더 낮거나, 적어도 약 50배 더 낮거나, 적어도 약 100배 더 낮거나, 적어도 약 150배 더 낮거나 또는 약 10 내지 50배 더 낮거나, 약 50 내지 100배 더 낮거나, 약 100 내지 150배 더 낮거나, 약 150 내지 200배 더 낮거나, 200배를 초과하게 더 낮다.
- [0069] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예를 들어, Fc에 융합되지 않은 신호전달제 또는 복합체, 예를 들어, 비제한적으로 이중이량체 복합체의 맥락이 아닌 신호전달제와 비교할 때, 신호전달제의 내인성 활성도가 약 75% 또는 약 70% 또는 약 60% 또는 약 50% 또는 약 40% 또는 약 30% 또는 약 25% 또는 약 20% 또는 약 10% 또는 약 5% 또는 약 3% 또는 약 1%까지 감소된 야생형 신호전달제를 포함한다.
- [0070] 각종 실시형태에서, 신호전달제는 야생형 신호전달제에 비해서 개선된 표적 선택성 및 안전성을 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 각종 실시형태에서, 신호전달제는 야생형 신호전달제에 비해서 개선된 표적 선택적 활성도를 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 각종 실시형태에서, 신호전달제는 조건부 활성도를 허용하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0071] 각종 실시형태에서 신호전달제는 이의 수용체 중 하나 이상에 대해 감소된 친화성 또는 활성도 갖도록 변형되며, 이는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 활성도(효능작용 또는 길항작용 포함)의 약화를 허용하고/하거나 키메라 또는 융합 단백질의 비-특이적인 신호전달 또는 바람직하지 않는 격리를 방지한다.
- [0072] 각종 실시형태에서, 신호전달제는 이의 야생형 형태에서 효능성이고, 이의 효능작용 활성도를 약화시키는 하나 이상의 돌연변이를 보유한다.
- [0073] 각종 실시형태에서, 신호전달제는 이의 야생형 형태에서 길항성이고, 이의 길항작용 활성도를 약화시키는 하나 이상의 돌연변이를 보유한다. 각종 실시형태에서, 신호전달제는 하나 이상의 돌연변이로 인하여 길항성인데, 예를 들어, 효능작용 신호전달제는 길항작용 신호전달제로 전환되며, 이러한 전환된 신호전달제는 선택적으로 또한 이의 길항작용 활성도를 약화시키는 하나 이상의 돌연변이를 보유한다(예컨대, 전체 내용이 참고로 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520에 기재된 바와 같음).
- [0074] 따라서, 각종 실시형태에서, 신호전달제는 야생형 신호전달제의 변형된(예를 들어, 돌연변이체) 형태(예를

들어, 하나 이상의 돌연변이를 가짐)이다. 각종 실시형태에서, 변형(예를 들어, 돌연변이)은 변형된 신호전달제가 비변형된 또는 비돌연변이된 신호전달제, 즉, 신호전달제의 야생형 형태와 비교할 때(예를 들어, 야생형 형태 대 변형된 또는 돌연변이체 형태에서 동일한 신호전달제를 비교하여) 약화된 활성도 중 하나 이상, 예컨대, 감소된 결합 친화도, 감소된 내인성 활성도 및 감소된 특이적인 생물활성도 중 하나 이상을 갖도록 한다. 일부 실시형태에서, 결합 또는 친화도를 약화시키거나 감소시키는 돌연변이는 결합 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 이러한 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 결합 또는 친화도를 약화시키거나 감소시키는 돌연변이는 결합 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이의 것과는 상이하다. 결론적으로, 각종 실시형태에서, 돌연변이는 신호전달제가 돌연변이되지 않은, 즉, 야생형 신호전달제에 비해(예를 들어, 야생형 형태 대 변형된(예컨대, 돌연변이체) 형태에서 동일한 신호 전달제를 비교하여) 개선된 안정성, 예를 들어, 감소된 전신 독성, 감소된 부작용, 및 감소된 표적외 효과를 갖도록 한다.

[0075] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 신호전달제는 하나 이상의 변형, 예를 들어, 돌연변이로 인해서 개선된 안정성을 가질 수 있다. 각종 실시형태에서, 개선된 안정성은 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질이 보다 낮은 독성(예를 들어, 전신 독성 및/또는 조직/기관-연관 독성); 및/또는 적어지거나 실질적으로 제거된 부작용; 및/또는 증가된 내약성, 적어지거나 실질적으로 제거된 이상 반응; 및/또는 감소되거나 실질적으로 제거된 표적외 효과; 및/또는 증가된 치료창을 제공함을 의미한다.

[0076] 각종 실시형태에서, 신호전달제는 이의 수용체 중 하나 이상에 대해 이의 결합 친화도 또는 활성도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 신호전달제는 수용체에 대해 결합 친화도 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 야생형 신호전달제에 의해 제공된 활성도는 수용체에서 효능작용(예컨대, 요법의 부위에서 세포 효과의 활성화)이다. 예를 들어, 야생형 신호전달제는 이의 수용체를 활성화시킬 수 있다. 이러한 실시형태에서, 돌연변이는 수용체에서 감소되거나 제거된 활성화 활성도를 갖도록 변형된 신호전달제를 생성할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 변형된 신호전달제를 생성하여 감소된 활성화 신호를 표적 세포에 전달할 수 있거나 활성화 신호를 제거할 수 있다. 일부 실시형태에서, 야생형 신호전달제에 의해 제공된 활성도는 수용체에서 길항작용(예컨대, 요법 부위에서 세포 효과의 차단 또는 약화(dampening))이다. 예를 들어, 야생형 신호전달제는 수용체를 길항작용하거나 저해할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 돌연변이는 수용체에서 감소되거나 제거된 길항작용 활성도를 갖도록 변형된 신호전달제를 생성할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 변형된 신호전달제를 생성하여 감소된 저해 신호를 표적 세포로 전달할 수 있거나 저해 신호는 제거될 수 있다. 각종 실시형태에서, 신호전달제는 하나 이상의 돌연변이로 인해서 길항성인데, 예를 들어, 효능작용 신호전달제는 길항작용 신호전달제(예를 들어, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개WO 2015/007520에 기재된 바와 같이)로 전환되며, 이러한 전환된 신호전달제는, 선택적으로, 또한 하나 이상의 이의 수용체에 대한 결합 친화도 또는 활성도를 감소시키거나 하나 이상의 이의 수용체에 대한 결합 친화도 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 보유한다.

[0077] 일부 실시형태에서, 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도는 본 명세서에 기재된 바와 같은 표적화 모이어티 중 하나 이상을 갖는 본 발명의 복합체를 포함시킴으로써 회복될 수 있다. 다른 실시형태에서, 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도는 표적화 모이어티 중 하나 이상의 활성도 의해서 실질적으로 회복될 수 없다.

[0078] 각종 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이들의 신호전달제가 수용체에서 결합 친화도 또는 활성도를 약화시키거나 제거하는 돌연변이를 갖기 때문에 표적외 효과를 감소시킨다. 각종 실시형태에서, 부작용에 있어서의 이러한 감소는 예를 들어, 야생형 신호전달제와 비교하여 관찰된다. 각종 실시형태에서, 신호전달제는 표적화 모이어티(들)가 실질적인 활성화에 요구되는 잃어버린/불충분한 결합(예를 들어, 제한 및/또는 결합활성이 없는)을 보완하기 때문에, 표적 세포 상에서 활성이다. 각종 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 치료적 활성 부위에서 경로 중에(en route) 실질적으로 불활성이며, 실질적으로 교차 반응성 및/또는 잠재적으로 연관된 부작용을 상당히 감소시키는 특이적으로 표적화된 세포 유형에서 이의 효과를 갖는다.

[0079] 일부 실시형태에서, 신호전달제는 하나의 수용체(즉, 치료용 수용체)에 대한 결합 또는 친화도를 약화시키거나 감소시키는 하나 이상의 돌연변이 및 제2 수용체에서 결합 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 이러한 돌연변이는 동일한 위치 또는 상이한 위치에 존재할 수 있다(즉, 동일한 돌연변이 또는 다중 돌연변이). 일부 실시형태에서, 하나의 수용체에서 결합 및/또는 활성도를 감소시키는 돌연변이(들)는 또 다른 수용체에서 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이(들)와는 상이하다. 일부 실시형태에서, 하나의 수용체에서 결합 및/또는 활성도를 감소시키는 돌연변이(들)은

다른 수용체에서 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이(들)와 동일하다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 치료용 수용체에서 결합 및/또는 활성도를 약화시켜 보다 제어되는, 표적내 치료 효과(on-target therapeutic effect)(예를 들어, 야생형 신호전달제에 비해)를 허용하는 돌연변이 및 또 다른 수용체에서 결합 및/또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하여 부작용을 감소시키는(예컨대, 야생형 신호전달제에 비해) 돌연변이 둘 다를 갖는 변형된 신호전달제를 갖는다.

[0080] 일부 실시형태에서, 결합 또는 활성도의 실질적인 감소 또는 제거는 본 명세서에 기재된 표적화 모이어티로 실질적으로 회복될 수 없다. 일부 실시형태에서, 결합 또는 활성도의 실질적인 감소 또는 제거는 표적화 모이어티로 회복될 수 있다. 각종 실시형태에서, 제2 수용체에서 실질적으로 감소하거나 제거되는 결합 또는 활성도는 또한 다른 수용체에 의해 매개되는 해로운 효과를 방지할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 다른 수용체에서의 결합 또는 활성도의 실질적인 감소 또는 제거는 치료 작용 부위로부터 치료용 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 감소되거나 제거된 격리가 존재하므로 치료 효과를 개선시킨다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이는 다른 수용체에서 손실을 보완하는 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 고 용량의 필요성을 배제한다. 용량을 감소시키는 이러한 능력은 또한 부작용의 보다 낮은 가능성을 제공한다.

[0081] 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 신호전달제가 수용체 중 하나 이상에 대해서, 감소된, 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도, 예컨대, 결합(예를 들어, K_D) 및/또는 활성화(예를 들어, 변형된 신호전달제가 예를 들어, K_A 및/또는 EC_{50} 으로서 측정 가능한, 이의 수용체의 효능제인 경우) 및/또는 저해(예를 들어, 변형된 신호전달제가 예를 들어, K_I 및/또는 IC_{50} 으로서 측정 가능한, 이의 수용체의 길항제인 경우)를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 각종 실시형태에서, 신호전달제 수용체에서의 감소된 친화도는 활성도의 약화를 허용한다(효능작용 또는 길항작용 포함). 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 야생형 신호전달제에 비해서 수용체에 대해서 약 1% 또는 약 3%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 10% 내지 20%, 약 20% 내지 40%, 약 50%, 약 40% 내지 60%, 약 60% 내지 80%, 약 80% 내지 100%의 친화도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 결합 친화도는 야생형 신호전달제에 비해서 적어도 약 2배 더 낮거나, 약 3배 더 낮거나, 약 4배 더 낮거나, 약 5배 더 낮거나, 약 6배 더 낮거나, 약 7배 더 낮거나, 약 8배 더 낮거나, 약 9배 더 낮거나, 적어도 약 10배 더 낮거나, 적어도 약 15배 더 낮거나, 적어도 약 20배 더 낮거나, 적어도 약 25배 더 낮거나, 적어도 약 30배 더 낮거나, 적어도 약 35배 더 낮거나, 적어도 약 40배 더 낮거나, 적어도 약 45배 더 낮거나, 적어도 약 50배 더 낮거나, 적어도 약 100배 더 낮거나, 적어도 약 150배 더 낮거나 또는 약 10 내지 50배 더 낮거나, 약 50 내지 100배 더 낮거나, 약 100 내지 150배 더 낮거나, 약 150 내지 200배 더 낮거나, 200배를 초과하게 더 낮다.

[0082] Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 하나의 수용체에서 결합을 감소시키고 제2 수용체에서 결합을 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 갖는 변형된 신호전달제를 포함하는 실시형태에서, 하나의 수용체에 대한 변형된 신호전달제의 결합 친화도에 있어서의 약화 또는 감소는 다른 수용체에 대한 친화도에 있어서의 실질적인 감소 또는 제거보다 낮다. 일부 실시형태에서, 하나의 수용체에 대한 변형된 신호전달제의 결합 친화도에 있어서 약화 또는 감소는 다른 수용체에 대한 친화도에 있어서의 실질적인 감소 또는 제거보다 약 1% 또는 약 3%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90% 또는 약 95%만큼 낮다. 각종 실시형태에서, 실질적인 감소 또는 제거는 약화 또는 감소보다 결합 친화도 및/또는 활성도에 있어서의 보다 큰 감소를 지칭한다.

[0083] 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 예를 들어, 야생형 신호전달제에 비해서, 신호전달제의 내인성 활성도를 약 75% 또는 약 70% 또는 약 60% 또는 약 50% 또는 약 40% 또는 약 30% 또는 약 25% 또는 약 20% 또는 약 10% 또는 약 5% 또는 약 3% 또는 약 1%로 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0084] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 신호전달제가 이의(이들의) 수용체(들)에 대한 표적화 모이어티(들)의 결합 친화도보다 더 낮은 이의 수용체에 대한 감소된 친화도를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 결합 친화도 차이는 동일한 세포 상의 신호전달제/수용체와 표적화 모이어티/수용체 사이에 존재한다. 일부 실시형태에서, 이러한 결합 친화도 차이는 신호전달제, 예를 들어, 돌연변이된 신호전달제가 국지화된 표적내 효과를 갖고, 야생형 신호전달제로 관찰되는 부작용을 기반으로 하는 표적외 효과를 최소화시키도록 한다. 일부 실시형태에서, 결합 친화도는 적어도 약 2배 또는 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배 또는 적어도 약 15배 낮거나 또는 적어도 약 25배 또는 적어도 약 50배 더 낮거나 또는 적어도 약 100배 또는 적어도 약 150배이다.

- [0085] 수용체 결합 활성도는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 친화도 및/또는 결합 활성도는 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된, 문헌[Brecht *et al.* *Biosens Bioelectron* 1993;8:387-392]에 기재된 바와 같이, 결합 데이터의 스캐차드 플롯 분석(Scatchard plot analysis) 및 컴퓨터-피팅(computer-fitting)(예를 들어, 문헌[Scatchard, The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad Sci* 51: 660-672, 1949])에 의해서 또는 유동 통과 조건 하에서의 반사율계의 간섭 분광법(reflectometric interference spectroscopy)에 의해 평가할 수 있다.
- [0086] 본 명세서에 기재된 야생형 신호전달체의 아미노산 서열은 당업계에 널리 공지되어 있다. 따라서, 각종 실시형태에서 변형된 신호전달체는 본 명세서에 기재된 신호전달체의 공지된 야생형 아미노산 서열과 적어도 약 60% 또는 적어도 약 61% 또는 적어도 약 62% 또는 적어도 약 63% 또는 적어도 약 64% 또는 적어도 약 65% 또는 적어도 약 66% 또는 적어도 약 67% 또는 적어도 약 68% 또는 적어도 약 69% 또는 적어도 약 70% 또는 적어도 약 71% 또는 적어도 약 72% 또는 적어도 약 73% 또는 적어도 약 74% 또는 적어도 약 75% 또는 적어도 약 76% 또는 적어도 약 77% 또는 적어도 약 78% 또는 적어도 약 79% 또는 적어도 약 80% 또는 적어도 약 81% 또는 적어도 약 82% 또는 적어도 약 83% 또는 적어도 약 84% 또는 적어도 약 85% 또는 적어도 약 86% 또는 적어도 약 87% 또는 적어도 약 88% 또는 적어도 약 89% 또는 적어도 약 90% 또는 적어도 약 91% 또는 적어도 약 92% 또는 적어도 약 93% 또는 적어도 약 94% 또는 적어도 약 95% 또는 적어도 약 96% 또는 적어도 약 97% 또는 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성(예를 들어, 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는 약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98% 또는 약 99%의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0087] 각종 실시형태에서 변형된 신호전달체는 본 명세서에 기재된 신호전달체의 임의의 아미노산 서열과 적어도 약 60% 또는 적어도 약 61% 또는 적어도 약 62% 또는 적어도 약 63% 또는 적어도 약 64% 또는 적어도 약 65% 또는 적어도 약 66% 또는 적어도 약 67% 또는 적어도 약 68% 또는 적어도 약 69% 또는 적어도 약 70% 또는 적어도 약 71% 또는 적어도 약 72% 또는 적어도 약 73% 또는 적어도 약 74% 또는 적어도 약 75% 또는 적어도 약 76% 또는 적어도 약 77% 또는 적어도 약 78% 또는 적어도 약 79% 또는 적어도 약 80% 또는 적어도 약 81% 또는 적어도 약 82% 또는 적어도 약 83% 또는 적어도 약 84% 또는 적어도 약 85% 또는 적어도 약 86% 또는 적어도 약 87% 또는 적어도 약 88% 또는 적어도 약 89% 또는 적어도 약 90% 또는 적어도 약 91% 또는 적어도 약 92% 또는 적어도 약 93% 또는 적어도 약 94% 또는 적어도 약 95% 또는 적어도 약 96% 또는 적어도 약 97% 또는 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성(예를 들어, 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는 약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98% 또는 약 99%의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0088] 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 본 명세서 다른 곳에 기재된 바와 같은 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.
- [0089] 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 하나 이상의 아미노산의 절두, 예를 들어, N-말단 절두 및/또는 C-말단 절두를 포함한다.
- [0090] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 본 명세서 다른 곳에 기재된 바와 같은 비-전통적인 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0091] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 변형된 신호전달체는 1종 이상의 수용체에서 친화도 및/또는 활성도에 영향을 미치는 돌연변이를 보유한다. 각종 실시형태에서, 치료용 수용체, 예컨대, 목적한 치료 효과가 매개되는(예를 들어, 효능작용 또는 길항작용) 수용체에서 감소된 친화도 및/또는 활성도가 존재한다. 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 수용체, 예를 들어, 목적하는 치료 효과가 매개되지 않는(예를 들어, 결합의 무차별성(promiscuity)의 결과로서) 친화도 및/또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 보유한다.

본 명세서에 기재된 바와 같은, 임의의 신호전달체의 수용체는 당업계에 공지되어 있다

- [0092] 수용체에서 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 효능작용성)를 제공하는 예시적인 돌연변이는 각각 전문이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2013/107791 및 PCT/EP2017/061544(예를 들어, 인터페론과 관련하여), WO 2015/007542(예를 들어, 인터류킨과 관련하여), 및 WO 2015/007903(예를 들어, TNF과 관련하여)에서 발견된다. 치료용 수용체에서 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 길항작용성)를 제공하는 예시적인 돌연변이는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520에서 발견된다.
- [0093] 각종 실시형태에서, 신호전달체는 면역-조절제, 예를 들어, 인터류킨, 인터페론 및 종양 괴사 인자 중 1종 이상이다.
- [0094] 일부 실시형태에서, 신호전달체는 예를 들어, IL-1; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15; IL-16; IL-17; IL-18; IL-19; IL-20; IL-21; IL-22; IL-23; IL-24; IL-25; IL-26; IL-27; IL-28; IL-29; IL-30; IL-31; IL-32; IL-33; IL-35; IL-36 또는 이의 단편, 변이체, 유사체 또는 패밀리 구성원을 비롯한 야생형 인터류킨 또는 변형된 인터류킨이다. 인터류킨은 림프구, 단핵구, 및 대식구에 의해 합성된 다중-기능성 사이토카인의 군이다. 공지된 기능은 면역 세포(예를 들어, T 헬퍼 세포, B 세포, 호산구(eosinophil), 및 림프구)의 증식, 호중구 및 T 림프구의 화학주성 및/또는 인터페론의 저해를 자극하는 것을 포함한다. 인터류킨 활성도는 당업계에 공지된 검정을 사용하여 측정할 수 있다(Matthews *et al.*, in *Lymphokines and Interferons: A Practical Approach*, Clemens *et al.*, eds, IRL Press, Washington, D.C. 1987, pp. 221-225; 및 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20).
- [0095] 일부 실시형태에서, 신호전달체는 야생형 인터페론 또는 인터페론의 변형된 버전, 예컨대, 인터페론 타입 I, II 및 III이다. 예시적인 인터페론은 예를 들어, 인터페론- α -1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 13, 14, 16, 17 및 21, 인터페론- β 및 인터페론- γ , 인터페론 κ , 인터페론 ϵ , 인터페론 τ 및 인터페론 ω 이다.
- [0096] 일부 실시형태에서, 신호전달체는 야생형 종양 괴사 인자(TNF) 또는 종양 괴사 인자(TNF)의 변형된 버전 또는 TNF 패밀리의 단백질, 예컨대, 비제한적으로 TNF- α , TNF- β , LT- β , CD40L, CD27L, CD30L, FASL, 4-1BBL, OX40L 및 TRAIL이다.
- [0097] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 신호전달체가 타입 I 사이토카인 수용체, 타입 II 사이카인 수용체, 케모카인 수용체, 종양 괴사 인자 수용체(TNFR) 슈퍼패밀리의 수용체, TGF-베타 수용체, 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리 내의 수용체, 타이로신 카이나제 슈퍼패밀리 내의 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.
- [0098] 각종 실시형태에서, 신호전달체에 대한 수용체는 타입 I 사이토카인 수용체이다. 타입 I 사이토카인 수용체는 당업계에 공지되어 있고, IL2(베타-소단위), IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, IL11, IL12, GM-CSF, G-CSF, LIF, CNTF에 대한 수용체, 및 또한 트롬보포이에틴(TPO), 프롤락틴, 및 성장 호르몬에 대한 수용체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 타입 I 사이토카인 수용체는 GM-CSF 수용체, G-CSF 수용체, LIF 수용체, CNTF 수용체, TPO 수용체 및 타입 I IL 수용체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0099] 각종 실시형태에서, 신호전달체에 대한 수용체는 타입 II 사이토카인 수용체이다. 타입 II 사이토카인 수용체는 이중 소단위로 구성된 다량체 수용체이며, 주로 인터페론에 대한 수용체이다. 이러한 패밀리의 수용체는 인터페론- α , 인터페론- β 및 인터페론- γ , IL10, IL22, 및 조직 인자를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 타입 II 사이토카인 수용체는 IFN- α 수용체(예를 들어, IFNAR1 및 IFNAR2), IFN- β 수용체, IFN- γ 수용체(예를 들어, IFNGR1 및 IFNGR2), 및 타입 II IL 수용체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0100] 각종 실시형태에서, 신호전달체에 대한 수용체는 G 단백질-커플링된 수용체이다. 케모카인 수용체는 7개의 막관통 구조를 갖고, 신호 변환을 위해 G-단백질에 커플링된 G 단백질-커플링된 수용체이다. 케모카인 수용체는 CC 케모카인 수용체, CXC 케모카인 수용체, CX3C 케모카인 수용체 및 XC 케모카인 수용체(XCR1)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 케모카인 수용체는 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR3B, CXCR4, CXCR5, CCR6, CXCR7, XCR1 및 CX3CR1을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0101] 각종 실시형태에서, 신호전달체에 대한 수용체는 TNFR 패밀리 구성원이다. 종양 괴사 인자 수용체(TNFR) 패밀리 구성원은 연장된 분자(elongated molecule)를 생성하는 CXXCXXC의 코어 모티프(core 모티프) 주변의 3개의 다이설파이드 결합으로 형성된 시스테인이 풍부한 도메인(cystein-rich domain: CRD)을 공유한다. 예시적인 종양 괴사 인자 수용체 패밀리 구성원은 하기를 포함한다: CD1 20a(TNFRSF1A), CD 120b(TNFRSF1B), 림포톡신 베타 수

용체(LTBR, TNFRSF3), CD 134(TNFRSF4), CD40(CD40, TNFRSF5), FAS(FAS, TNFRSF6), TNFRSF6B(TNFRSF6B), CD27(CD27, TNFRSF7), CD30(TNFRSF8), CD137(TNFRSF9), TNFRSF10A(TNFRSF10A), TNFRSF10B(TNFRSF10B), TNFRSF10C(TNFRSF10C), TNFRSF10D(TNFRSF10D), RANK(TNFRSF11A), 오스테오프로테제린(Osteoprotegerin)(TNFRSF11B), TNFRSF12A(TNFRSF12A), TNFRSF13B(TNFRSF13B), TNFRSF13C(TNFRSF13C), TNFRSF14(TNFRSF14), 신경 성장 인자 수용체(NGFR, TNFRSF16), TNFRSF17(TNFRSF17), TNFRSF18(TNFRSF18), TNFRSF19(TNFRSF19), TNFRSF21(TNFRSF21) 및 TNFRSF25(TNFRSF25). 실시형태에서, TNFR 패밀리의 구성원은 CD120a(TNFRSF1A) 또는 TNF-R1이다. 또 다른 실시형태에서, TNFR 패밀리의 구성원은 CD 120b(TNFRSF1B) 또는 TNF-R2이다.

[0102] 각종 실시형태에서, 신호전달제에 대한 수용체는 TGF-베타 수용체이다. TGF-베�타 수용체는 단일 통과 세린/트레오닌 카이나제 수용체이다. TGF-베타 수용체는 TGFBR1, TGFBR2 및 TGFBR3을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0103] 각종 실시형태에서, 신호전달제에 대한 수용체는 Ig 슈퍼패밀리 수용체이다. 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리내 수용체는 면역글로불린과 구조적 상동성을 공유한다. Ig 슈퍼패밀리내 수용체는 인터류킨-1 수용체, CSF-1R, PDGFR(예를 들어, PDGFRA 및 PDGFRB), 및 SCFR를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0104] 각종 실시형태에서, 신호전달제에 대한 수용체는 타이로신 카이나제 슈퍼패밀리 수용체이다. 타이로신 카이나제 슈퍼패밀리 내의 수용체는 당업계에 널리 공지되어 있다. 20개의 서브패밀리로 군화된, 약 58개의 공지된 수용체 타이로신 카이나제(RTK)가 존재한다. 타이로신 카이나제 슈퍼패밀리 내의 수용체는 FGF 수용체 및 이들의 다양한 아이소폼, 예컨대, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, 및 FGFR5를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0105] 실시형태에서, 인터페론은 타입 I 인터페론이다. 실시형태에서, 타입 I 인터페론은 IFN- α 2, IFN- α 1, IFN- β , IFN- γ , 공통 IFN, IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- τ , IFN- δ 및 IFN- ν 로부터 선택된다.

[0106] 일부 실시형태에서, 신호전달제는 야생형 인터페론 α 또는 변형된 인터페론 α 이다. 실시형태에서, 변형된 IFN- α 작용제는 IFN- α / β 수용체(IFNAR), 즉, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 외에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- α 작용제는 IFN- α / β 수용체 (IFNAR), 즉, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 외에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0107] 인터페론 α 2의 돌연변이체 형태는 당업자에게 공지되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 하기의 아미노산 서열을 갖는 대립형질 형태 IFN- α 2a이다:

[0108] IFN- α 2a:

[0109] CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQG VGVTEPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLSRKE(서열번호 1).

[0110] 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 하기의 아미노산 서열을 갖는 대립형질 형태 IFN- α 2b(23번 위치의 아미노산에서의 IFN- α 2a와는 상이함)이다:

[0111] IFN- α 2b:

[0112] CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRI SLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQG VGVTEPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLSRKE(서열번호 2).

[0113] 일부 실시형태에서, 상기 IFN- α 2 돌연변이체(IFN- α 2a 또는 IFN- α 2b)는 144 내지 154번 위치에서의 하나 이상의 아미노산, 예컨대, 148번, 149번 및/또는 153번 아미노산 위치에서 돌연변이된다. 일부 실시형태에서, IFN- α 2 돌연변이체는 L153A, R149A, 및 M148A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이러한 돌연변이체는 예를 들어, 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2013/107791 및 문헌[Piehl et al., (2000) J. Biol. Chem., 275:40425-33]에 기재되어 있다.

[0114] 일부 실시형태에서, IFN- α 2 돌연변이체는 IFNAR1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, IFN- α 2 돌연변이체는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2010/030671호 기재된 바와 같이, F64A, N65A, T69A, L80A, Y85A, 및 Y89A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0115] 일부 실시형태에서, IFN- α 2 돌연변이체는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2008/124086에 기재된 바와 같은, K133A, R144A, R149A 및 L153A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

- [0116] 일부 실시형태에서, IFN- α 2 돌연변이체는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2015/007520 및 WO2010/030671에 기재된 바와 같은, R120E 및 R120E/K121E로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 상기 IFN- α 2 돌연변이체는 야생형 IFN- α 2 활성도를 길항작용한다. 이러한 실시형태에서, 상기 돌연변이체 IFN- α 2는 IFNAR1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 가지지만, IFNAR2의 친화도 및/또는 활성도는 보유된다.
- [0117] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 (1) 이론에 업메이코자 함은 아니지만, 길항작용 효과를 생성하는, R120E 및 R120E/K121E로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이 및 (2) 이론에 업메이코자 함은 아니지만, 예를 들어, IFNAR2에서 약화된 효과를 허용하는 K133A, R144A, R149A 및 L153A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 R120E 및 L153A를 포함한다.
- [0118] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2013/059885 및 WO 2016/065409에 개시된 바와 같은 L15A, A19W, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33K, R33A, R33Q, H34A, D35A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, R144A, A145G, A145M, M148A, R149A, S152A, L153A 및 N156A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 H57Y, E58N, Q61S, 및/또는 L30A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 H57Y, E58N, Q61S 및/또는 R33A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 H57Y, E58N, Q61S 및/또는 M148A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 N65A, L80A, Y85A 및/또는 Y89A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 N65A, L80A, Y85A, Y89A, 및/또는 D114A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 R144X₁, A145X₂, R33A 및 T106X₃으로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 여기서 X₁은 A, S, T, Y, L 및 I로부터 선택되고, X₂은 G, H, Y, K 및 D로부터 선택되며, X₃은 A 및 E로부터 선택된다.
- [0119] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 위치 R33, R144, A145, M148 및 L153 중 하나에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 R33A, R144A, R144I, R144L, R144S, R144T, R144Y, A145D, A145G, A145H, A145K, A145Y, M148A 및 L153A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.
- [0120] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D113R, L116A, R119A, R119E, R124A, R124E, K130A, E131A, K132A, K133A, M147A, R148A, S 149A, L152A, N155A, (L30A, H57Y, E58N 및 Q61S), (M147A, H57Y, E58N 및 Q61S), (L152A, H57Y, E58N 및 Q61S), (R143A, H57Y, E58N 및 Q61S), (N65A, L80A, Y85A 및 Y89A,) (N65A, L80A, Y85A, Y89A 및 D113A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A 및 L116A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A 및 R1 190A), (Y85A, Y89A 및 D113A), (D113A 및 R1119A), (L116A 및 R119A), (L116A, R119A 및 K120A), (R119A 및 K120A), (R119E 및 K120E), 143번 위치에서 R의 A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V 또는 Y로의 대체, 144번 위치에서 A의 D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V 또는 Y로의 대체, 및 잔기 L160 내지 E164의 결실로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.
- [0121] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는, 예를 들어, 포유동물 세포 배양물에서 생산될 때 하나의 위치에서 O-연결된 글리코실화를 허용하지 않는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 T106에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, T106은 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, V, W 또는 Y로 치환된다.
- [0122] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- α 2 돌연변이체는 IFN- α 2-1b 변이체의 돌연변이체이다. IFN- α 2-1b 변이체에서의 돌연변이는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2015/168474에 개시되어 있다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서 IFN- α 2-1b는 하기 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다: H58A, E59A, R145A, M149A 및 R150A.
- [0123] 일부 실시형태에서, 신호전달체는 야생형 인터페론 α 1 또는 변형된 인터페론 α 1이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 야생형 IFN α 1을 포함하는 키메라 단백질을 제공한다. 각종 실시형태에서, 야생형 IFN α 1은 하기 아미노

산 서열을 포함한다:

- [0124] CDLPETHSLDNRRTLMMLLAQMSRISPSSCLMDRHDGFGFPQEEFDGNQFQKAPAI SVLHEL
- [0125] IQQIFNLFTTKDSSAAWDEDLLDKFCTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSI LAV
- [0126] KKYFRRTITLYLTEKKYSPCAWEVVR AEIMRSLSLSTNLQERLRKE(서열번호 1562).
- [0127] 각종 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 신호전달체로서, IFN α 1의 변형된 버전, 즉, IFN α 1 돌연변이체를 포함하는, IFN α 1 변이체를 포함한다. 각종 실시형태에서, IFN α 1 변이체는 인터페론의 돌연변이체, 기능성 유도체, 유사체, 전구체, 아이소폼, 스플라이스 변이체 또는 단편을 포함한다.
- [0128] 일부 실시형태에서, IFN α 1 인터페론은 서열번호 1562를 참고로 위치 L15, A19, R23, S25, L30, D32, R33, H34, Q40, C86, D115, L118, K121, R126, E133, K134, K135, R145, A146, M149, R150, S153, L154 및 N157에서 하나 이상의 돌연변이를 갖도록 변형된다. 돌연변이 선택적으로 소수성 돌연변이일 수 있고, 예를 들어, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, IFN α 1 인터페론은 서열번호 1562를 참고로 L15A, A19W, R23A, S25A, L30A, L30V, D32A, R33K, R33A, R33Q, H34A, Q40A, C86S, C86A, D115R, L118A, K121A, K121E, R126A, R126E, E133A, K134A, K135A, R145A, R145D, R145E, R145G, R145H, R145I, R145K, R145L, R145N, R145Q, R145S, R145T, R145V, R145Y, A146D, A146E, A146G, A146H, A146I, A146K, A146L, A146M, A146N, A146Q, A146R, A146S, A146T, A146V, A146Y, M149A, R150A, S153A, L154A 및 N157A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, IFN α 1 돌연변이체는 서열번호 1562를 참고로 L30A/H58Y/E59N/Q62S, R33A/H58Y/E59N/Q62S, M149A/H58Y/E59N/Q62S, L154A/H58Y/E59N/Q62S, R145A/H58Y/E59N/Q62S, D115A/R121A, L118A/R121A, L118A/R121A/K122A, R121A/K122A 및 R121E/K122E로부터 선택된 하나 이상의 다중 돌연변이를 포함한다.
- [0129] 실시형태에서, IFN α 1 인터페론은 서열번호 1562를 참고로 아미노산 위치 C86에서 돌연변이를 갖도록 변형된다. 위치 C86에서의 돌연변이는 예를 들어, C86S 또는 C86A일 수 있다. IFN α 1의 이들 C86 돌연변이체는 감소된 시스테인 기반 응집 돌연변이체라고 지칭된다.
- [0130] 일부 실시형태에서, 신호전달체는 야생형 인터페론 β 또는 변형된 인터페론 β 이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 인터페론 β 작용체는 IFN- α / β 수용체(IFNAR), 즉, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 외에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 인터페론 β 는 IFN- α / β 수용체(IFNAR), 즉, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 외에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0131] 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IFN- β 이다. 각종 실시형태에서, IFN- β 는 IFN- β 의 기능성 유도체, 유사체, 전구체, 아이소폼, 스플라이스 변이체 또는 단편을 포함한다. 각종 실시형태에서, IFN- β 는 임의의 종으로부터 유래된 IFN- β 를 포함한다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 마우스 IFN- β 의 변형된 버전을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 인간 IFN- β 의 변형된 버전을 포함한다. 인간 IFN- β 는 166개 아미노산 잔기를 포함하는 약 22kDa의 분자량을 갖는 폴리펩타이드이다. 인간 IFN- β 의 아미노산 서열은 하기이다:
- [0132] MSYNLLGFLQRSSNFQCQLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWN ETIVENLLANVYHQINHLKTVL EEKLEKEDFTRGKLMSSSLHLKRYYGRI LHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRN FYFINRLTG YLRN(서열번호 3).
- [0133] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- β 는 인간 IFN- β 의 글리코실화된 형태인 IFN- β -1a이다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- β 는 Met-1 결실 및 Cys-17 내지 Ser 돌연변이를 갖는 인간 IFN- β 의 비-글리코실화된 형태인 IFN- β -1b이다.
- [0134] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 IFNAR의 IFNAR1 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 IFNAR1에서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 인간 IFN- β 고, F67, R71, L88, Y92, I95, N96, K123 및 R124번 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 F67G, F67S, R71A, L88G, L88S, Y92G, Y92S, I95A, N96G, K123G 및 R124G로부터 선택된 치환이다. 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 F67G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 K123G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 F67G 및 R71A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 L88G 및 Y92G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 Y92G, I95A 및 N96G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 K123G 및 R124G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- β 는 F67G, L88G 및 Y92G 돌연변이를

포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 F67S, L88S 및 Y92S 돌연변이를 포함한다.

- [0135] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 IFNAR의 IFNAR2 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 IFNAR2에서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 각종 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 인간 IFN-β 고, W22, R27, L32, R35, V148, L151, R152 및 Y155번 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 W22G, R27G, L32A, L32G, R35A, R35G, V148G, L151G, R152A, R152G 및 Y155G로부터 선택된 치환이다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 W22G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 L32A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 L32G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 R35A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 R35G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 V148G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 R152A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 R152G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 Y155G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 W22G 및 R27G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 L32A 및 R35A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 L151G 및 R152A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 V148G 및 R152A 돌연변이를 포함한다.
- [0136] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 하기 돌연변이 중 하나 이상을 갖는다: R35A, R35T, E42K, M62I, G78S, A141Y, A142T, E149K 및 R152H. 일부 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 하기 돌연변이 중 하나 이상을 갖는다: C17S 또는 C17A와 조합하여 R35A, R35T, E42K, M62I, G78S, A141Y, A142T, E149K 및 R152H.
- [0137] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 하기 돌연변이 중 하나 이상을 갖는다: 본 명세서에 기재된 다른 IFN-β 돌연변이 중 임의의 것과 조합하여 R35A, R35T, E42K, M62I, G78S, A141Y, A142T, E149K 및 R152H.
- [0138] 인간 IFN-β의 결정 구조는 공지되어 있고, 문헌[Karpusas et al., (1998) PNAS, 94(22): 11813-11818]에 기재되어 있다. 구체적으로, 인간 IFN-β의 구조는 5개의 α-나선(즉, A, B, C, D, 및 E) 및 이들 나선을 연결하는 4개의 루프 영역(즉, AB, BC, CD, 및 DE 루프)를 포함하는 것으로 밝혀져 있다. 각종 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 IFNAR과 같은 치료용 수용체에서 이의 결합 친화도 또는 활성도를 감소시키는 A, B, C, D, E 나선 및/또는 AB, BC, CD, 및 DE 루프 내의 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 예시적인 돌연변이는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 W02000/023114 및 미국 특허 US20150011732에 기재되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 15, 16, 18, 19, 22, 및/또는 23번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN-β이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 28 내지 30, 32 및 33번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN-β이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 36, 37, 39 및 42번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN-β이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 64 및 67번 아미노산 위치에서 알라닌 치환 및 68번 위치에서 세린 치환을 포함하는 인간 IFN-β이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 71 내지 73번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN-β이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 92, 96, 99 및 100번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN-β이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 128, 130, 131 및 134번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN-β이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN-β는 149, 153, 156 및 159번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN-β이다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFNβ는 서열번호 3 및 W22에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0139] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFNβ는 서열번호 3 및 R27에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0140] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFNβ는 서열번호 3 및 W22에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임) 및 R27에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임)를 포함한다.
- [0141] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFNβ는 서열번호 3 및 L32에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0142] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFNβ는 서열번호 3 및 R35에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.

- [illegible]

소수성 잔기임)를 포함한다.

- [0157] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN β 는 서열번호 3 및 L151에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0158] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN β 는 서열번호 3 및 R152에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0159] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN β 는 서열번호 3 및 L151에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임) 및 R152에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임)를 포함한다.
- [0160] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN β 는 서열번호 3 및 V148에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I) 및 메티오닌(M)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0161] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN β 는 서열번호 3 및 V148에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임) 및 R152에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임)를 포함한다.
- [0162] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN β 는 서열번호 3 및 Y155에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0163] 일부 실시형태에서, 본 발명은 (a) 서열번호 3의 아미노산 서열 및 W22 위치에서의 돌연변이를 갖는, 변형된 IFN- β (여기서 돌연변이는 지방족 소수성 잔기임); 및 (b) 하나 이상의 표적화 모이어티를 포함하는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 관한 것이며, 상기 표적화 모이어티는 관심대상의 항원 또는 수용체에 특이적으로 결합하는 인식 도메인을 포함하며, 변형된 IFN- β 및 하나 이상의 표적화 모이어티는 하나 이상의 링커에 선택적으로 연결된다. 각종 실시형태에서 W22 위치에서의 돌연변이는 G, A, L, I, M 및 V로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다. 각종 실시형태에서 W22 위치에서의 돌연변이는 G이다.
- [0164] 추가의 예시적인 IFN β 돌연변이체는 전체 개시내용이 참조에 의해서 본 명세서에 포함된 국제 출원 PCT/EP2017/061544에 제공된다.
- [0165] 일부 실시형태에서, 신호전달제는 야생형 또는 변형된 인터페론 γ 이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 인터페론 γ 작용제는 인터페론-감마 수용체(IFNGR), 즉, IFNGR1 및 IFNGR2 쇄에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 인터페론 γ 작용제는 인터페론-감마 수용체(IFNGR), 즉, IFNGR1 및/또는 IFNGR2 쇄에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0166] 예를 들어, 돌연변이체 IFN- γ 는 돌연변이, 비제한적인 예의 방식으로, 절두를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 예를 들어, 약 5 내지 약 20개 아미노산 잔기 또는 약 16개 아미노산 잔기 또는 약 15개 아미노산 잔기 또는 약 14 아미노산 잔기 또는 약 7개 아미노산 잔기 또는 약 5개 아미노산 잔기의, C-말단에서의 절두를 갖는다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 위치 Q1, V5, E9, K12, H19, S20, V22, A23, D24, N25, G26, T27, L30, K108, H111, E112, I114, Q115, A118, E119 및 K125에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 V5E, S20E, V22A, A23G, A23F, D24G, G26Q, H111A, H111D, I114A, Q115A 및 A118G로부터 선택된 치환인 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 V22A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 A23G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 D24G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 H111A 돌연변이 또는 H111D 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 I114A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 Q115A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 A118G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 A23G 돌연변이 및 D24G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 돌연변이체 IFN- γ 는 I114A 돌연변이 및 A118G 돌연변이를 포함한다. IFN- γ 는 하기 서열번호 1563에 도시되어 있고, 모든 돌연변이는 서열번호 1563에 대한 것이다.
- [0167] 일부 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 공통 인터페론이다. 공통 인터페론은 몇몇 인간 비-대립형질성 IFN- α 아형의 서열을 스캐닝하여 각각의 상응하는 위치에서 가장 흔히 관찰된 아미노산을 배정함으로써 생성된다. 공통 인터페론은 166개 아미노산 중 20개에서 IFN- α 2b와 상이하며(88% 상동성), IFN- β 와의 비교는

아미노산 위치의 30% 초과에서 동일성을 나타낸다. 각종 실시형태에서, 공통 인터페론은 하기 아미노산 서열을 포함한다.

- [0168] MCDLPQTHSLGNRRALILLAQMRRISPFSCDKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAI SVLHEMIQQT FNLFSTKDSSAAWDES LLEK FYTELYQQ LNDLEACVI QEVGVEETPLMNVD SILAVK YFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQERLRRKE(서열번호 4).
- [0169] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는데, 이것은 서열번호 4의 아미노산 서열과 하나의 아미노산이 상이하며, 즉, 서열번호 5는 서열번호 4의 초기 메티오닌 잔기가 없다:
- [0170] CDLPQTHSLGNRRALILLAQMRRISPFSCDKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAI SVLHEMIQQT FNLFSTKDSSAAWDES LLEK FYTELYQQ LNDLEACVI QEVGVEETPLMNVD SILAVK YFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQERLRRKE(서열번호 5).
- [0171] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론은 신호전달제로서 공통 인터페론의 야생형 또는 변형된 버전, 즉, 공통 인터페론 변이체를 포함한다. 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 공통 인터페론의 기능성 유도체, 유사체, 전구체, 아이소폼, 스플라이스 변이체 또는 단편을 포함한다.
- [0172] 일 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 제4,695,623호, 제4,897,471호, 제5,541,293호, 및 제8,496,921호에 개시된 공통 인터페론 변이체로부터 선택된다. 예를 들어, 공통 인터페론 변이체는 미국 특허 4,695,623, 4,897,471 및 5,541,293에 개시된 바와 같은 IFN-CON₂ 또는 IFN-CON₃의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFN-CON₂의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0173] CDLPQTHSLGNRRALILLAQMRRISPFSCDKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAI SVLHEMIQQT FNLFSTKDSSAAWDES LLEK FYTELYQQ LNDLEACVI QEVGVEETPLMNVD SILAVK YFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQERLRRKE(서열번호 6).
- [0174] 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFN-CON₃의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0175] CDLPQTHSLGNRRALILLAQMRRISPFSCDKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAI SVLHEMIQQT FNLFSTKDSSAAWDES LLEK FYTELYQQ LNDLEACVI QEVGVEETPLMNVD SILAVK YFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQERLRRKE(서열번호 7).
- [0176] 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 미국 특허 8,496,921에 개시된 변이체 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 공통 변이체는 하기 아미노산 서열을 포함할 수 있다:
- [0177] MCDLPQTHSLGNRRALILLAQMRRISPFSCDKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAI SVLHEMIQQT FNLFSTKDSSAAWDES LLEK FYTELYQQ LNDLEACVI QEVGVEETPLMNVD SILAVK YFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQERLRRKE(서열번호 8).
- [0178] 또 다른 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 하기 아미노산 서열을 포함할 수 있다:
- [0179] MCDLPQTHSLGNRRALILLAQMRRISPFSCDKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAI SVLHEMIQQT FNLFSTKDSSAAWDES LLEK FYTELYQQ LNDLEACVI QEVGVEETPLMNVD SILAVK YFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQERLRRKE(서열번호 9).
- [0180] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 페길화(PEGylated)될 수 있고, 즉, PEG 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 서열번호 9의 S156C 변 위치에서 부착되는 PEG 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0181] 일부 실시형태에서, 조작된 인터페론은 Glu-Glu-Phe-Asp-Gly-Asn-Gln(서열번호 11)(이것은 IFN-α2a 서열에 비해서 서열의 리넘버링을 초래함)을 산출하도록 서열 Glu-Glu-Phe-Gly-Asn-Gln(서열번호 10)의 서열 내의 대략 41번 위치에서 Asp가 삽입되고, Arg23Lys, Leu26Pro, Glu53Gln, Thr54Ala, Pro56Ser, Asp86Glu, Ile104Thr, Gly106Glu, Thr110Glu, Lys117Asn, Arg125Lys 및 Lys136Thr의 돌연변이를 갖는 인간 IFN-α2a의 변이체이다. 공통 인터페론을 기재하는 본 명세서의 모든 실시형태는 이러한 조작된 인터페론에 동등하게 적용된다.
- [0182] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 1개 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0183] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.
- [0184] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산(예를 들어, 일반적으로 셀레노시스테인, 피롤라이신, N-폼일메티오닌 β-알라닌, GABA 및 δ-아미노레불린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산, α-아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, γ-Abu, ε-

Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β -알라닌, 플루오로-아미노산, 디자인어 아미노산, 예컨대, β 메틸 아미노산, C α -메틸 아미노산, N α -메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체)을 포함할 수 있다.

[0185] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론은 하나 이상의 돌연변이를 갖도록 변형된다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 공통 인터페론 변이체가 공통 인터페론(예를 들어, 서열번호 4 또는 5의 아미노산 서열을 갖는 공통 인터페론)의 돌연변이되지 않은, 즉, 야생형 형태에 비해서 약화된 활성도 중 하나 이상, 예컨대, 감소된 결합 친화도, 감소된 내인성 활성도 및 감소된 특이적인 생물활성 중 하나 이상을 갖도록 한다. 예를 들어, 공통 인터페론의 돌연변이되지 않은, 예를 들어, 야생형 형태에 비해서 약화된 활성도, 예컨대, 감소된 결합 친화도, 감소된 내인성 활성도, 및 감소된 특이적 생물활성도 중 하나 이상은 치료용 수용체, 예컨대, IFNAR에 존재할 수 있다. 결론적으로, 각종 실시형태에서, 돌연변이는 공통 인터페론 변이체가 공통 인터페론의 돌연변이되지 않은, 예를 들어, 야생형 형태에 비해 감소된 전신 독성, 감소된 부작용, 및 감소된 표적외 효과를 갖도록 한다.

[0186] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론은 치료용 수용체, 예컨대, IFNAR에서 이의 결합 친화도 또는 활성도를 감소시키는 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론에 의해 제공된 활성도는 치료용 수용체에서 효능작용(예컨대, 요법의 부위에서 세포 효과의 활성화)이다. 예를 들어, 공통 인터페론은 치료용 수용체를 활성화시킬 수 있다. 이러한 실시형태에서, 돌연변이는 공통 인터페론 변이체가 치료용 수용체에서 감소된 활성화 활성도를 갖도록 한다.

[0187] 일부 실시형태에서, 치료용 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도는 본 명세서에 기재된 바와 같은 표적화 모이어티 중 하나 이상을 갖는 본 발명의 복합체를 포함시킴으로써 회복될 수 있다. 다른 실시형태에서, 치료용 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도는 본 명세서에 기재된 바와 같은 표적화 모이어티 중 하나 이상을 갖는 본 발명의 복합체를 포함시킴으로써 실질적으로 회복될 수 없다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 치료용 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 공통 인터페론 변이체가 치료용 수용체에서 결합 친화도 또는 활성도를 약화시키는 돌연변이를 갖기 때문에 표적외 효과를 감소시킨다. 각종 실시형태에서, 이것은 예를 들어, 야생형 공통 인터페론에서 관찰되는 부작용을 감소시킨다. 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 치료적 활성 부위에서 경로 중에 실질적으로 불활성이며, 바람직하지 않은 부작용을 크게 감소시키는 특이적으로 표적화된 세포 유형에서 실질적으로 이의 효과를 갖는다.

[0188] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는, 공통 인터페론 변이체가 1종 이상의 치료용 수용체에 대해서 약화된 또는 감소된 친화도, 예를 들어, 결합(예를 들어, K_D) 및/또는 활성화(예를 들어, K_A 및/또는 EC_{50} 으로서 측정 가능함)를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 각종 실시형태에서, 치료용 수용체에서의 감소된 친화도는 치료용 수용체로부터의 활성도 및/또는 신호전달의 약화를 허용한다.

[0189] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR의 IFNAR1 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR1에서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR의 IFNAR2 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR1 및 IFNAR2 소단위 둘 다에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.

[0190] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR1에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이 및 IFNAR2에 대한 결합 또는 이의 친화도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형된 공통 인터페론 변이체를 갖는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 표적-선택적인 IFNAR1 활성도(예를 들어, IFNAR1 활성도는 표적화 모이어티, SIRP α 를 통한 표적화를 통해서 회복될 수 있음)를 제공할 수 있다.

[0191] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR2에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이 및 IFNAR1에 대한 결합 또는 이의 친화도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형된 공통 인터페론 변이체를 갖는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 표적-선택적인 IFNAR2 활성도(예를 들어, IFNAR2 활성도는 표적화 모이어티, SIRP α 를 통한 표적화를 통해서 회복될 수 있음)를 제공할 수 있다.

[0192] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR1에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이

상의 돌연변이 및 IFNAR2에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형된 공통 인터페론 변이체를 갖는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 표적-선택적인 IFNAR1 및/또는 IFNAR2 활성도(예를 들어, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 활성도는 표적화 모이어티, SIRP α 를 통한 표적화를 통해서 회복될 수 있음)를 제공할 수 있다.

[0193] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 5를 참고로, 145 내지 155번 위치, 예컨대, 149, 150 및/또는 154번 아미노산 위치에서의 하나 이상의 아미노산에서 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 5를 참고로, 145 내지 155번 위치, 예컨대, 149, 150 및/또는 154번 아미노산 위치에서의 하나 이상의 아미노산에서 돌연변이를 갖도록 변형되고, 치환은 선택적으로 소수성이고, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 돌연변이체는 서열번호 5를 참고로 M149A, R150A 및 L154A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0194] 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 5를 참고로 121번 아미노산 위치(즉, K121)에서 돌연변이를 갖도록 변형된다. 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 5를 참고로 K121E 돌연변이를 포함한다.

[0195] 다양한 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 사이토카인, 성장 인자 및 호르몬의 야생형 또는 변형된 버전으로부터 선택된다. 이러한 사이토카인, 성장 인자 및 호르몬의 예시적인 예는 림포카인, 모노카인, 전통적인 폴리펩타이드 호르몬, 예컨대, 인간 성장 호르몬, N-메티오닐 인간 성장 호르몬 및 소 성장 호르몬; 부갑상선 호르몬; 티록신; 인슐린; 프로인슐린; 틸렉신; 프로틸렉신; 당단백질 호르몬, 예컨대, 난포 자극 호르몬(follicle stimulating hormone: FSH), 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone: TSH) 및 황체형성 호르몬(luteinizing hormone: LH); 간 성장 인자; 섬유아세포 성장 인자; 프로락틴; 태반성 락토겐; 종양 괴사 인자- α 및 종양 괴사 인자- β ; 물리관 저해 물질(mullerian-inhibiting substance); 마우스 고나도트로핀-연관 펩타이드; 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자; 인테그린; 트롬보포이에틴(TPO); 신경 성장 인자, 예컨대, NGF- α ; 혈소판-성장 인자; 전환 성장 인자(transforming growth factor: TGF), 예컨대, TGF- α 및 TGF- β ; 인슐린-유사 성장 인자-I 및 -II; 골 유도성 인자; 인터페론, 예를 들어, 인터페론- α , 인터페론- β 및 인터페론- γ (및 인터페론 타입 I, II 및 III), 집락 자극 인자(colony stimulating factor: CSF), 예컨대, 대식세포-CSF(M-CSF); 과립구-대식세포-CSF(GM-CSF); 및 과립구-CSF(G-CSF); 인터류킨(IL), 예를 들어, IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15 및 IL-18; 종양 괴사 인자, 예를 들어, TNF- α 또는 TNF- β ; 및 예를 들어, LIF 및 키트 리간드(kit ligand: KL)를 비롯한 다른 폴리펩타이드 인자를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 사이토카인, 성장 인자 및 호르몬은 자연 공급원으로부터 수득되거나 또는 재조합 박테리아, 진핵생물 또는 포유동물 세포 배양 시스템 및 네이티브 서열 사이토카인의 생물학적 활성 증가물로부터 생산된 단백질을 포함한다.

[0196] 일부 실시형태에서, 신호전달체는 전환 성장 인자(transforming growth factor: TGF), 예컨대, TGF- α 및 TGF- β (및 TGF β 1, TGF β 2 및 TGF β 3을 비롯한 TGF- β 의 다양한 서브타입을 포함하는 이의 서브타입), 표피 성장 인자(epidermal growth factor: EGF), 인슐린-유사 성장 인자, 예컨대, 인슐린-유사 성장 인자-I 및 -II, 섬유아세포 성장 인자(FGF), 헤레굴린(heregulin), 혈소판-유래 성장 인자(PDGF), 혈관 내피 성장 인자(VEGF)로부터 선택되지만 이들로 제한되지 않는 성장 인자의 야생형 또는 변형된 버전이다.

[0197] 실시형태에서, 성장 인자는 섬유아세포 성장 인자(fibroblast growth factor: FGF)의 변형된 버전이다. 예시적인 FGF는 FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, 무린 FGF15, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22 및 FGF23을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0198] 일부 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 혈관 내피 성장 인자(vascular endothelial growth factor: VEGF)이다. VEGF는 생리학적으로 뿐만 아니라 병리학적 혈관형성에서 중요한 역할을 하고, 혈관 투과성을 조절하며 VEGF 수용체를 발현하는 세포 상에서 성장 인자로서 작용할 수 있는 강력한 성장 인자이다. 추가의 기능은 특히 대식세포 계통 및 내피 세포에서 세포 이동(migration)의 자극을 포함한다. 성장 인자의 VEGF 패밀리의 몇몇 구성원뿐만 아니라 적어도 3개의 수용체(VEGFR-1, VEGFR-2, 및 VEGFR-3)가 존재한다. VEGF 패밀리의 구성원은 하나 초과 VEGFR 유형에 결합하여 이를 활성화시킬 수 있다. 예를 들어, VEGF-A는 VEGFR-1 및 -2에 결합하지만, VEGF-C는 VEGFR-2 및 -3에 결합할 수 있다. VEGFR-1 및 -2 활성화는 혈관형성을 조절하지만, VEGFR-3 활성화는 림프혈관형성(lymphangiogenesis)과 관련된다. 주요 전-혈관형성 신호는 VEGFR-2의 활성화로부터 생성된다. VEGFR-1 활성화는 혈관형성에서 부정적인 역할과 가능하게 연관되어 있는 것으로 보고되어 왔다. VEGFR-1 신호전달은 골수-유래된 VEGFR-1 양성 세포(골에서 전전이성 자리(premetastatic niche)의 형성에 기여함)를 통한 생체내 종양의 진행에 중요하다고 또한 보고되어 있다. VEGF-A 지시된/중화 치료용 항체를

기반으로 하는 몇몇 요법은 주로 혈관형성에 의존하는 다양한 인간 종양의 치료에 사용하기 위해 개발되었다. 그러나 이들은 부작용이 없지는 않다. 이는 이들이 일반적으로, 비-세포/조직 특이적인 VEGF/VEGFR 상호작용 저해제로서 작동하는 것을 고려하면 놀라운 일이 아닐 수 있다. 따라서, VEGF(예를 들어, VEGF-A)/VEGFR-2 저해를 특이적인 표적 세포(예를 들어, 종양 혈관화 내피 세포)로 제한하는 것이 바람직할 수 있다.

[0199] 일부 실시형태에서, VEGF는 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 또는 VEGF-E 및 VEGF-A의 다양한 아이소폼, 예컨대, VEGF₁₂₁, VEGF_{121b}, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₉ 및 VEGF₂₀₆을 비롯한 이의 아이소폼이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-1(Flt-1) 및/또는 VEGFR-2(KDR/Flk-1)에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-1(Flt-1) 및/또는 VEGFR-2(KDR/Flk-1)에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-2(KDR/Flk-1)에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 VEGFR-1(Flt-1)에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태는 예를 들어, 허혈-관련 질환(이론에 얽매이지 않음)은 아니지만, 내피 세포 기능 및 혈관형성에 대한 VEGFR-2'의 효과에 의해 매개됨)의 상처 치유 방법 또는 치료에서의 용도를 발견한다. 각종 실시형태에서, 암 및 전염증성 활성도에 관련된, VEGFR-1(Flt-1)에 대한 결합은 회피된다. 각종 실시형태에서, VEGFR-1(Flt-1)은 데코이 수용체(decoy receptor)를 작용시키기 때문에 이러한 수용체에서 친화도를 실질적으로 감소시키거나 제거하며 치료제의 봉쇄를 회피한다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-1(Flt-1)에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 VEGFR-2(KDR/Flk-1)에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, VEGF는 VEGF-C 또는 VEGF-D이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-3에 대해서 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 대안적으로, 변형된 신호전달체는 VEGFR-3에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0200] 전혈관형성 요법(proangiogenic therapy)은 또한 다양한 질환(예를 들어, 허혈성 심장 질환, 출혈 등)에서 중요하며, VEGF-기반 요법을 포함한다. VEGFR-2의 활성화는 전혈관형성성(내피 세포에서 작용)이다. VEGFR-1의 활성화는 염증 세포(예를 들어, 대식세포 포함)의 이동의 자극을 유발할 수 있고, 염증 연관된 초혈관 투과성을 초래한다. VEGFR-1의 활성화는 또한 골수 연관된 종양 자리 형성(bone marrow associated tumor niche formation)을 촉진할 수 있다. 따라서, VEGFR-2 활성화에 대해 선택적인 VEGF 기반 요법이 이러한 경우 바람직할 것이다. 또한, 예를 들어, 내피 세포에 대한 세포 특이적인 표적화가 바람직할 것이다.

[0201] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 길항작용)를 갖고/갖거나 VEGFR-1에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 종양 내피 세포 마커(예를 들어, PSMA 및 다른 것)에 결합하는 표적화 모이어티를 통한 종양 혈관구조 내피 세포에 표적화되는 경우, 이러한 작제물은 이러한 마커-양성 세포에서 특이적으로 VEGFR-2 활성화를 저해하지만, 경로 중에 그리고 표적 세포(활성도가 제거된 경우)에서 VEGFR-1를 활성화시키지 않으므로, 예를 들어, 염증 반응의 유도를 제거한다. 이는 VEGF-A 중화 요법과 비교할 때 다수의 종양 유형에 대해 보다 선택적이고 안전한 항-혈관형성 요법을 제공할 수 있다.

[0202] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 효능작용)를 갖고/갖거나 VEGFR-1에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 혈관 내피 세포에 대한 표적화를 통해, 이러한 작제물은, 일부 실시형태에서, 염증 반응의 VEGFR-1 관련 유도를 유발하지 않고, 혈관형성을 촉진한다. 따라서, 이러한 작제물은 VEGFR-2뿐만 아니라 VEGFR-1의 전신 활성화에 의해 유발되는 부작용의 위험이 실질적으로 감소된 표적화된 전혈관형성 효과를 가질 수 있다.

[0203] 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 변형된 VEGF₁₆₅이고, VEGF₁₆₅의 야생형 아미노산 서열은 하기이다:

[0204] APMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDFIQEYPDEIEYIFKPCVPLMRCGGCCNDEGLECPTEESNITMQIMRIKPHQGGHIGEMSFLQHNC ECRPKKDRARQENPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKSCKNNTDSRCKARQELNERTCRCDKPRR(서열번호 12).

[0205] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 변형된 VEGF_{165b}이고, VEGF_{165b}의 야생형 아미노산 서열은 하기이다:

[0206] APMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDFIQEYPDEIEYIFKPCVPLMRCGGCCNDEGLECPTEESNITMQIMRIKPHQGGHIGEMSFLQHNC ECRPKKDRARQENPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKSCKNNTDSRCKARQELNERTCRSLTRKD(서열번호 13).

[0207] 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 아미노산 I83에서 돌연변이(예를 들어, I83에서의 치환 돌연변이,

예를 들어, I83K, I83R 또는 I83H)를 갖는다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이러한 돌연변이는 감소된 수용체 결합 친화도를 초래할 수 있다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 제9,078,860호 참조).

[0208] 일부 실시형태에서, 신호전달체는 인간 용모성 생식선 자극호르몬, 생식선 자극호르몬 방출 호르몬, 안드로겐, 에스트로겐, 갑상선 자극 호르몬, 난포 자극 호르몬, 황체형성 호르몬, 프로락틴, 성장 호르몬, 부신 피질 자극 호르몬, 항이뇨 호르몬, 옥시토신, 갑상선자극호르몬 분비 호르몬, 성장 호르몬 분비 호르몬, 코티코트로핀 분비 호르몬, 소마토스타틴, 도파민, 멜라토닌, 티록신, 칼시토닌, 부갑상선 호르몬, 글루코코르티코이드, 무기질코르티코이드, 아드레날린, 노르아드레날린, 프로게스테론, 인슐린, 글루카곤, 아밀린, 칼시트리올, 칼시페롤, 심방 나트륨이뇨펩타이드(atrial-natriuretic peptide), 가스트린, 세크레틴, 콜레시스토키닌, 뉴로펩타이드 Y, 그렐린, PYY3-36, 인슐린-유사 성장 인자(insulin-like growth factor: IGF), 랩틴, 트롬보포이에틴, 에리트로포이에틴(erythropoietin: EPO) 및 엔지오텐시노겐으로부터 선택되지만 이들로 제한되지 않는 호르몬의 야생형 또는 변형된 버전이다.

[0209] 일부 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 TNF- α 이다. TNF는 세포 성장, 분화, 세포자멸사, 종양형성, 바이러스 복제, 자가면역, 면역 세포 기능 및 이동능(trafficking), 염증, 및 패혈성 쇼크의 조절을 비롯한, 많은 다양한 기능을 갖는 다면발현성 사이토카인(pleiotropic cytokine)이다. 이것은 표적 세포 상의 2개의 구별되는 막 수용체: TNFR1(p55) 및 TNFR2(p75)에 결합한다. TNFR1은 매우 광범위한 발현 패턴을 나타내는 반면, TNFR2는 림프구, Treg, 내피 세포, 특정 뉴런, 소교세포, 심장 근세포 및 간엽성 줄기 세포의 특정 집단에서 우선적으로 발현된다. 매우 구별되는 생물학적 경로는 또한 일부 오버랩(overlap)이 있지만, 수용체 활성화에 대한 반응으로 활성화된다. 일반적으로, 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, TNFR1 신호전달은 세포자멸사(세포 사멸)의 유도과 연관되며 TNFR2 신호전달은 세포 생존 신호의 활성화(예를 들어, NF κ B 경로의 활성화)와 연관된다. TNF의 투여는 전신 독성이며, 이는 TNFR1 맞물림에 주로 기인한다. 그러나, TNFR2의 활성화는 광범위한 활성화도와 연관되며, TNFR1에서와 같이, TNF 기반 치료제를 개발하는 맥락에서, TNF 표적화 및 활성화도에 걸친 제어가 중요하다.

[0210] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNFR1 및/또는 TNFR2에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNFR1 및/또는 TNFR2에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. TNFR1은 대부분의 조직 속에서 발현되며, 세포 사멸 신호전달에 관련되는 반면, TNFR2는 세포 생존 신호전달에 관련된다. 따라서, 암을 치료하는 방법과 관련된 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNFR1에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 TNFR2에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 세포자멸사가 바람직한 세포, 예를 들어, 종양 세포 또는 종양 혈관조직 내피 세포에 대해 표적화될 수 있다. 예를 들어, 신경변성 장애의 치료를 위한 신경생성에서, 세포 생존을 촉진하는 방법에 관한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNFR2에 대해 감소된 친화성 및/또는 활성도 및/또는 TNFR1에 대해 실질적으로 감소되거나 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 기술된 또 다른 방식의, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는, 사멸 또는 생존 신호의 신호를 허용하는 변형된 TNF- α 작용제를 포함한다.

[0211] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 TNFR1에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 TNFR2에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 TNF를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 야생형 TNF 및/또는 TNFR1에 대한 감소된 친화도 및/또는 활성도를 유발하는 돌연변이(들) 만을 보유한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 비교할 때 세포자멸사의 보다 강력한 유도인자이다. 일부 실시형태에서, 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양 세포 사멸 또는 종양 혈관조직 내피 세포 사멸(예를 들어, 암의 치료 시)을 유도하는데 있어서의 용도를 발견한다. 또한, 일부 실시형태에서, 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 TNFR2를 통한 T_{reg} 세포의 활성화를 회피하거나 감소시키므로, 생체내에서 TNFR1-매개된 항종양 활성도를 추가로 뒷받침한다.

[0212] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 TNFR2에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 TNFR1에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 TNF를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 일부 세포 유형에서 세포 생존의 보다 강력한 활성인자이며, 이것은 비제한적으로, 신경형성의 자극을 포함하는, 다양한 질환 설정에서 구체적인 치료 목적일 수 있다. 또한, 이러한 TNFR2-선호 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 또한 자가면역 질환(예를 들어, 크론병(Crohn's), 당뇨병, MS, 결장염 등 및 본 명세서에 기재된 많은 다른 것)의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에

서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 자가-반응성 T 세포에 대해 표적화된다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T_{reg} 세포 활성화 및 세포독성 T 세포의 간접적인 억제를 촉진한다.

- [0213] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예를 들어, TNFR2의 활성화 및/또는 TNFR1의 회피(예를 들어, TNFR2에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 TNF 및/또는 TNFR1에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도)에 의해, 자가-반응성 T 세포의 사멸을 유발한다. 이론에 얽매이지 않음은 아니지만, 이러한 자가-반응성 T 세포는 예를 들어, NFκB 경로 활성화/신호전달 변경에 의해 변경된 이들의 세포자멸사/생존 신호를 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 NFκB 경로에서 병변 또는 변형을 갖는 자가반응성 T 세포의 사멸을 유발하는데, 이것은 이들의 세포 사멸(세포자멸사)/생존 신호전달 특성 및 선택적으로, 특정의 사멸-유도 신호(예를 들어, TNFR2 활성화)에 대한 변경된 민감성의 불균형에 기저를 이룬다.
- [0214] 일부 실시형태에서, TNFR-2 기반 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 특히 자가면역 질환, 다양한 심장 질환, 탈수초화 및 신경변성 장애, 및 감염성 질환을 포함하는, 질환에서 추가의 치료적 응용을 갖는다.
- [0215] 실시형태에서, 야생형 TNF-α는 하기의 아미노산 서열을 갖는다:
- [0216] VRSSSRTPSDKPVAVHVNANPQAEGLQWLNRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFGKQGCPSTHVLLTHTISRIVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAIAKPYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL(서열번호 14).
- [0217] 이러한 실시형태에서, 변형된 TNF-α 작용제는 감소된 수용체 결합 친화도를 보유한 변형된 TNF-α를 생산하는 하나 이상의 아미노산 위치 29, 31, 32, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 145, 146 및 147번에서 돌연변이를 갖는다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 제7,993,636호 참조).
- [0218] 일부 실시형태에서, 변형된 인간 TNF-α 모이어티는 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO/2015/007903에 기술된 바와 같이 하나 이상의 아미노산 위치 R32, N34, Q67, H73, L75, T77, S86, Y87, V91, I97, T105, P106, A109, P113, Y115, E127, N137, D143, A145, 및 E146에서 돌연변이를 갖는다(인간 TNF 서열에 따른 넘버링, 진뱅크(Genbank) 수탁 번호 BAG70306, 버전 BAG70306.1 GI: 197692685). 일부 실시형태에서, 변형된 인간 TNF-α 모이어티는 L29S, R32G, R32W, N34G, Q67G, H73G, L75G, L75A, L75S, T77A, S86G, S86T, Y87Q, Y87L, Y87A, Y87F, Y87H, V91G, V91A, I97A, I97Q, I97S, T105G, P106G, A109Y, P113G, Y115G, Y115A, E127G, N137G, D143N, A145G, A145R, A145T, E146D, E146K 및 S147D로부터 선택된 치환 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 Y87Q, Y87L, Y87A, Y87F 및 Y87H로부터 선택된 돌연변이를 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 I97A, I97Q 및 I97S로부터 선택된 돌연변이를 갖는다. 추가 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 Y115A 및 Y115G로부터 선택된 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 E146K 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 Y87H 및 E146K 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 Y87H 및 A145R 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 R32W 및 S86T 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 R32W 및 E146K 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 L29S 및 R32W 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 D143N 및 A145R 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 D143N 및 A145R 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 A145T, E146D 및 S147D 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 TNF-α 모이어티는 A145T 및 S147D 돌연변이를 갖는다.
- [0219] 일부 실시형태에서, 변형된 TNF-α 작용제는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2008/124086에 기재된 바와 같은, N39Y, S147Y 및 Y87H로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0220] 일부 실시형태에서, 변형된 인간 TNF-α 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 출원 PCT/IB2016/001668에 기재된 바와 같은 수용체 선택성을 제공하는 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, TNF에 대한 돌연변이는 TNF-R1 선택성이다. 일부 실시형태에서, TNF-R1 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 R32, S86 및 E146번 위치 중 하나 이상에 존재한다. 일부 실시형태에서, TNF-R1 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 R32W, S86T 및 E146K 중 하나 이상이다. 일부 실시형태에서, TNF-R1 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 R32W, R32W/S86T, R32W/E146K 및 E146K 중 하나 이상이다. 일부 실시형태에서, TNF에 대한 돌연변이는 TNF-R2 선택성이다. 일부 실시형태에서, TNF-R2 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 A145, E146, 및 S147번 위치 중 하나 이상에 존재한다. 일부 실시형태에서, TNF-R2 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 A145T, A145R, E146D 및 S147D 중 하나 이상이다. 일부 실시형태에서, TNF-R2 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 A145R, A145T/S147D 및

A145T/E146D/S147D 중 하나 이상이다.

- [0221] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 TNF- β 이다. TNF- β 는 LT- β (LT- α 1 β 2)를 갖는 동형삼량체 또는 이종삼량체를 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 TNFR1 및/또는 TNFR2 및/또는 헤르페스 바이러스 도입 매개인자(HEVM) 및/또는 LT- β R에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0222] 실시형태에서, 야생형 TNF- β 는 하기의 아미노산 서열을 갖는다:
- [0223] LPGVGLTPSAAQTARQHPKMHLSNLKPAHLIGDPSKQNSLLWRANTDRAFLQDGFSLSNSLLVPTSGIYFVYSQVVFSGKAYSPKATSSPLYLAHEVQLFSSQYPFHVPLSSQKMYVPGLEPWLHSMYHGAAFLTQGDQLSTHTDGIPLVLSPTVFFGAFAL(서열번호 15).
- [0224] 이러한 실시형태에서, 변형된 TNF- β 작용제는 106 내지 113번 위치에서의 하나 이상의 아미노산에서 돌연변이를 포함할 수 있는데, 이것은 TNFR2에 대해 감소된 수용체 결합 친화도를 갖는 변형된 TNF- β 를 생산한다. 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 106 내지 113번 아미노산 위치에 하나 이상의 치환 돌연변이를 갖는다. 예시적인 실시형태에서, 치환 돌연변이는 Q107E, Q107D, S106E, S106D, Q107R, Q107N, Q107E/S106E, Q107E/S106D, Q107D/S106E 및 Q107D/S106D로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 106 내지 113번 위치에서 약 1 내지 약 3개의 아미노산의 삽입을 갖는다.
- [0225] 일부 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 작용제는 전문이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007903 및 PCT/IB2016/001668에 기재된 바와 같은 단일쇄 삼량체 버전일 수 있는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다.
- [0226] 일부 실시형태에서, 변형된 작용제는 TNFR1에서 감소된 친화도 및/또는 활성도, 즉, 길항작용 활성도(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참조)를 갖는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 작용제는 또한 TNFR2에 대해 또한, 선택적으로 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다. 일부 실시형태에서, 변형된 작용제는 TNFR2에서 감소된 친화도 및/또는 활성도, 즉, 길항작용 활성도(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참조)를 갖는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 작용제는 또한 TNFR1에 대해 또한, 선택적으로 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다. 이러한 실시형태의 작용제는 예를 들어, 세포 특이적인 방식으로 TNF 반응을 약화시키는 방법에서의 용도가 발견된다. 일부 실시형태에서, 길항작용 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)은 국제 특허 공개 WO 2015/007903에 기재된 바와 같은 단일쇄 삼량체 버전이다.
- [0227] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 TRAIL이다. 일부 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 DR4(TRAIL-RI) 및/또는 DR5(TRAIL-RII) 및/또는 DcR1 및/또는 DcR2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 DR4(TRAIL-RI) 및/또는 DR5(TRAIL-RII) 및/또는 DcR1 및/또는 DcR2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0228] 실시형태에서, 야생형 TRAIL는 하기의 아미노산 서열을 갖는다:
- [0229] MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVIFTVLLQSLCAVTVYVFTNELKQMQDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPCWQVKWQLRQLVRKMILRTSEETISTVQEKQKNISPLVRERGPQRVAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKNSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG(서열번호 16).
- [0230] 이러한 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 아미노산 위치 T127-R132, E144-R149, E155-H161, Y189-Y209, T214-L220, K224-A226, W231, E236-L239, E249-K251, T261-H264 및 H270-E271(인간 서열에 기초한 한 넘버링, 진뱅크 수탁 번호 NP_003801, 버전 10 NP_003801.1, GI: 4507593; 상기 참조)에서 돌연변이를 포함할 수 있다.
- [0231] 이러한 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 예를 들어, 비제한적으로 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Trebing et al., (2014) Cell Death and Disease, 5:e1035]에 기재된 바와 같은 절두를 포함할 수 있다.
- [0232] 일부 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 TRAIL-R1에 대한 이의 친화도 및/또는 활성도를 실질적으로 감소시

키는 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 TRIL-R2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예시적인 돌연변이는 하나 이상의 아미노산 위치 Y189, R191, Q193, H264, I266, 및 D267에서 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 돌연변이는 Y189Q, R191K, Q193R, H264R, I266L 및 D267Q 중 하나 이상일 수 있다. 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 돌연변이 Y189Q, R191K, Q193R, H264R, I266L 및 D267Q를 포함한다.

[0233] 일부 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 TRAIL-R2에 대한 이의 친화도 및/또는 활성도를 실질적으로 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 TRIL-R1에 특이적으로 결합할 수 있다. 예시적인 돌연변이는 하나 이상의 아미노산 위치 G131, R149, S159, N199, K201, 및 S215에서 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 돌연변이는 G131R, R149I, S159R, N199R, K201H, 및 S215D 중 하나 이상일 수 있다. 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 돌연변이 G131R, R149I, S159R, N199R, K201H, 및 S215D를 포함한다. 추가의 TRAIL 돌연변이는 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해서 본 명세서에 포함된 문헌[Trebing et al., (2014) Cell Death and Disease, 5:e1035]에 기재되어 있다.

[0234] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 TGF α 이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 TGF α 작용제는 상피 성장 인자 수용체(EGFR)에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 TGF α 작용제는 상피 성장 인자 수용체(EGFR)에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0235] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 TGF β 이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TGFBR1 및/또는 TGFBR2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TGFBR1 및/또는 TGFBR2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 선택적으로, 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, TGF-베타 수용체에 대한 리간드의 저장기로서 작용할 수 있는, TGFBR3에 대해 감소되거나 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, TGF β 는 TGFBR2보다 TGFBR1를 또는 TGFBR1보다 TGFBR2를 선호할 수 있다. 유사하게, LAP는, 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, TGF-베타 수용체에 대한 리간드의 저장기로서 작용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TGFBR1 및/또는 TGFBR2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도 및/또는 잠복기 연관 펩타이드(Latency Associated Peptide: LAP)에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 카무라티-앵겔만병(Camurati-Engelmann disease) 또는 부적절한 TGF β 신호전달과 관련된 다른 질환에서의 용도가 발견된다.

[0236] 일부 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 작용제는 TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3 중 하나 이상에서 감소된 친화도 및/또는 활성도, 즉, 길항 활성도(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예컨대, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 WO 2015/007520 참조)를 갖는 TGF 패밀리 구성원(예를 들어, TGF α , TGF β)이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 작용제는 또한 선택적으로 TGFBR1, TGFBR2 및 TGFBR3 중 하나 이상에서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는, TGF 패밀리 구성원(예를 들어, TGF α , TGF β)이다.

[0237] 일부 실시형태에서, 변형된 작용제는 TGFBR1 및/또는 TGFBR2에서 감소된 친화도 및/또는 활성도, 즉, 길항 활성도(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예컨대, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 WO 2015/007520 참조)를 갖는 TGF 패밀리 구성원(예를 들어, TGF α , TGF β)이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 작용제는 또한 선택적으로 TGFBR3에서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는, TGF 패밀리 구성원(예를 들어, TGF α , TGF β)이다.

[0238] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 인터류킨이다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1이다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1 α 또는 IL-1 β 이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1R1 및/또는 IL-1RAcP에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1R1 및/또는 IL-1RAcP에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1R2에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1R2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 변형된 IL-1 작용제는 IL-1R2에서 상호작용을 피하므로 실질적으로 치료제에 대한 테코이 및/또는 싱크(sink)로서의 이의 기능을 실질적으로 감소시킨다.

[0239] 실시형태에서, 야생형 IL-1 β 는 하기의 아미노산 서열을 갖는다:

[0240] APVRSNLNCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQQVVFMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKMEKRFVFN

KIEINNKLFEESAQFPNWYISTSQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSS(서열번호 17).

- [0241] IL-1 β 는 전염증성 사이토카인 및 중요한 면역계 조절인자이다. 이는 CD4 T 세포 반응의 강력한 활성인자이며, Th17세포의 비율 및 IFN γ 및 IL-4 생산 세포의 확장을 증가시킨다. IL-1 β 는 또한 CD8⁺ T 세포의 강력한 조절인자이며, 항원-특이적인 CD8⁺ T 세포 확장, 분화, 말초로의 이동 및 기억을 향상시킨다. IL-1 β 수용체는 IL-1R1 및 IL-1R2를 포함한다. IL-1R1에 대한 결합 및 이를 통한 신호전달은 이에 의해 IL-1 β 가 많은 이의 생물학적(및 병리학적) 활성도를 매개하는 기전을 구성한다. IL-1R2는 데코이 수용체로서 기능함으로써, IL-1R1을 통한 상호작용 및 신호전달에 대한 IL-1 β 이용 가능성을 감소시킬 수 있다.
- [0242] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-1 β 는 IL-1R1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 효능작용 활성도)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-1 β 는 IL-1R2에 대한 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 회복 가능한 IL-1 β /IL-1R1 신호전달 및 IL-1R2에서 치료용 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 손실의 예방 및 따라서 필요한(예를 들어, 야생형 또는 IL-1R1에 대한 약화 돌연변이 만을 보유한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 비해) IL-1 β 의 용량에서의 감소가 존재한다. 이러한 작제물은 예를 들어, 면역계를 자극하여 항암 반응을 증가시키는 것을 비롯한, 예를 들어, 암을 치료하는 방법에서의 용도가 발견된다.
- [0243] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-1 β 는 IL-1R1에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 길항작용 활성도, 예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참조)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-1 β 는 IL-1R2에 대한 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 회복 가능하지 않은 IL-1 β /IL-1R1 신호전달 및 IL-1R2에서 치료용 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 손실의 예방 및 따라서 필요한(예를 들어, 야생형 또는 IL-1R1에 대한 약화 돌연변이 만을 보유한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 비해) IL-1 β 의 용량에서의 감소가 존재한다. 이러한 작제물은 예를 들어, 면역계를 억제하는 것을 비롯한, 예를 들어, 자가면역 질환의 치료 방법에서의 용도가 발견된다.
- [0244] 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 타입 I IL-1R에 대해 감소된 결합 친화도 및 감소된 생물학적 활성도를 갖는 변형된 인간 IL-1 β 를 생산하는 아미노산 52 내지 54의 결실을 갖는다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 1994/000491 참조). 일부 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 예를 들어, 전체 내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2015/007542 및 WO/2015/007536에 기재된 바와 같이, IL-1R에 감소된 결합을 나타내는, A117G/P118G, R120X, L122A, T125G/L126G, R127G, Q130X, Q131G, K132A, S137G/Q138Y, L145G, H146X, L145A/L147A, Q148X, Q148G/Q150G, Q150G/D151A, M152G, F162A, F162A/Q164E, F166A, Q164E/E167K, N169G/D170G, I172A, V174A, K208E, K209X, K209A/K210A, K219X, E221X, E221 S/N224A, N224S/K225S, E244K, N245Q(여기서 X는 아미노산내 임의의 변화, 예컨대, 비-보존적 변화일 수 있음)로부터 선택된 하나 이상의 치환 돌연변이를 갖는다(인간 IL-1 β 서열을 기반으로 하는 넘버링, 진뱅크 수탁 번호 NP_000567, 버전 NP-000567.1, GI: 10835145). 일부 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 R120A, R120G, Q130A, Q130W, H146A, H146G, H146E, H146N, H146R, Q148E, Q148G, Q148L, K209A, K209D, K219S, K219Q, E221S 및 E221K로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 가질 수 있다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 Q131G 및 Q148G를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 Q148G 및 K208E를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 R120G 및 Q131G를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 R120G 및 H146A를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 R120G 및 H146N를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 R120G 및 H146R을 포함한다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 R120G 및 H146E를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 R120G 및 H146G를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 R120G 및 K208E를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 β 는 돌연변이 R120G, F162A 및 Q164E를 포함한다.
- [0245] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 IL-2이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-2R α 및/또는 IL-2R β 및/또는 IL-2R γ 에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-2R β 및/또는 IL-2R γ 에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-2R α 에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태는 예를 들어, 변형된 IL-2가 IL-2R β 및/또는 IL-2R γ 에 대해 효능성인 경우, 암의 치료와 관련될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 작제물은 CD8⁺ T 세포(이는 항암 효과를 제공할 수 있음)의 약화된 활성화를 선호할

수 있는데, 이는 IL2 수용체 β 및 γ 를 갖고 T_{reg} (이것은 면역 억제성, 전-종양 효과(pro-tumor effect)를 제공할 수 있음)를 선호하지 않고, 이는 IL2 수용체 α , β 및 γ 를 갖는다. 추가로, 일부 실시형태에서, IL-2R α 를 초과하는 IL-2R β 및/또는 IL-2R γ 에 대한 선호도는 꽤 부종과 같은 IL-2 부작용을 회피한다. 또한, IL-2-기반 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예를 들어, 변형된 IL-2가 IL-2R β 및/또는 IL-2R γ 에서 길항작용(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520호 참조)인 경우, 질환(예를 들어, 자가면역 질환)의 치료에 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 작제물은 $CD8^+$ T 세포의 약화된 억제(및 따라서 면역 반응의 약화)를 선호할 수 있으며, 이는 IL2 수용체 β 및 γ 를 갖고, IL2 수용체 α , β 및 γ 를 갖는 T_{reg} 를 선호하지 않는다. 대안적으로, 일부 실시형태에서, IL-2를 보유한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T_{reg} 의 활성화 및 따라서 면역 억제, 및 $CD8^+$ T 세포의 비선호의 활성화를 선호한다. 예를 들어, 이러한 작제물은 질환 또는 면역 억제로부터 유리할 수 있는 질환, 예를 들어, 자가면역 장애의 치료에서 용도가 발견된다.

[0246] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 $CD8^+$ T 세포에 대해 지향되는 본 명세서에 기재된 바와 같은 표적화 모이어티뿐만 아니라 IL-2R β 및/또는 IL-2R γ 에 대한 감소된 친화도 및/또는 활성도 및/또는 IL-2R α 에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 IL-2 작용제를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 작제물은 표적화된 $CD8^+$ T 세포 활성도를 제공하고 T_{reg} 세포에 대해 일반적으로 비활성이다(또는 실질적으로 감소된 활성도를 갖는다). 일부 실시형태에서, 이러한 작제물은 야생형 IL-2(예를 들어, 이론에 얽매이지 않음)과 함은 아니지만, Treg를 자극하지 않음으로써)와 비교하여 향상된 면역 자극 효과를 갖지만, IL-2와 연관된 전신 독성을 제거하거나 감소시킨다.

[0247] 실시형태에서, 야생형 IL-2는 하기의 아미노산 서열을 갖는다:

[0248] APTSSSTKKTLQLLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(서열번호 18).

[0249] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 아미노산 L72(L72G, L72A, L72S, L72T, L72Q, L72E, L72N, L72D, L72R 또는 L72K), F42(F42A, F42G, F42S, F42T, F42Q, F42E, F42N, F42D, F42R 또는 F42K) 및 Y45(Y45A, Y45G, Y45S, Y45T, Y45Q, Y45E, Y45N, Y45D, Y45R 또는 Y45K)에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 이론에 얽매이지 않음)과 함은 아니지만, 이러한 변형된 IL-2 작용제는 고-친화도 IL-2 수용체에 대해 감소된 친화도를 가지며 야생형 IL-2와 비교할 때, 중간-친화도 IL-2 수용체에 대한 친화도를 보존한다고 여겨진다. (예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 공개 2012/0244112 참조).

[0250] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 아미노산 R38, F42, Y45, 및 E62에 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 예를 들어, 변형된 IL-2 작용제는 R38A, F42A, Y45A, 및 E62A 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 C125에서 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 C125S일 수 있다. 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된, 문헌 [Carmenate et al. (2013) The Journal of Immunology, 190:6230-6238]에 기재된 바와 같이, IL-2R α 에 대해 실질적으로 감소된 친화도 및/또는 활성도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, R38, F42, Y45, 및/또는 E62에서 돌연변이를 갖는 변형된 IL-2 작용제는 $CD8^+$ T 세포 및 NK 세포를 포함하지만 Treg 세포를 포함하지 않는 효과기 세포의 확장을 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, R38, F42, Y45 및/또는 E62에서 돌연변이를 갖는 변형된 IL-2 작용제는 야생형 IL-2 작용제보다 독성이 더 적다. IL-2R α 에 대해 실질적으로 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 IL-2 작용제를 포함하는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예를 들어, 종양학에서 응용을 발견할 수 있다.

[0251] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-2 신호전달체는 서열번호 18의 N-말단에서 Ala의 결실을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 서열번호 18의 125번 위치에서 Cys 대신에 Ser의 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 N-말단에서 Ala의 결실 및 서열번호 18의 125번 위치에서 Cys 대신에 Ser의 치환을 포함한다.

[0252] 다른 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된, 국제 특허 공개 WO 2016/025385에 기재된 바와 같이, IL-2R β 에 대해 실질적으로 감소된 친화도 및/또는 활성도를 가질 수 있다. 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 Treg 세포의 확장을 유도할 수 있지만 $CD8^+$ T 세포 및

NK 세포와 같은 효과기 세포의 확장을 유도하지 않을 수 있다. IL-2R β 에 대해 실질적으로 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 IL-2 작용제를 포함하는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예를 들어, 자가면역 질환의 치료에서 응용을 발견할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 아미노산 N88, D20, 및/또는 A126에 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 변형된 IL-2 작용제는 N88R, N88I, N88G, D20H, Q126L 및 Q126F 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0253] 각종 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 D109 또는 C125에서 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 D109C 또는 C125S일 수 있다. 일부 실시형태에서, D109 또는 C125에서 돌연변이를 갖는 변형된 IL-2는 PEG 모이어티에 대한 부착을 위해 활용될 수 있다.

[0254] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 IL-3이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-3 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 가지며, 이는 일반적인 베타(베타 c 또는 CD131) 소단위와 짝을 이룬 고유한 알파쇄를 갖는 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-3 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 가지며, 이는 일반적인 베타(베타 c 또는 CD131) 소단위와 짝을 이룬 고유한 알파쇄를 갖는 이중이량체이다.

[0255] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 IL-4이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 타입 1 및/또는 타입 2 IL-4 수용체에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 타입 1 및/또는 타입 2 IL-4 수용체에 대해서 실질적으로 감소되거나 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 타입 1 IL-4 수용체는 일반적인 γ 쇄를 갖는 IL-4R α 소단위로 구성되며 IL-4에 특이적으로 결합한다. 타입 2 IL-4 수용체는 IL-13R α 1으로 공지된 상이한 소단위에 결합된 IL-4R α 소단위를 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 타입 2 IL-4 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0256] 실시형태에서, 야생형 IL-4는 하기의 아미노산 서열을 갖는다:

[0257] HKCDITLQEI I KTLNSLTEQKTLCTELTVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKDTRCLGATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVK EANQSTLENFLERLKTIMREKYSKCSS(서열번호 19).

[0258] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-4 작용제는 아미노산 R121(R121A, R121D, R121E, R121F, R121H, R121I, R121K, R121N, R121P, R121T, R121W), E122(E122F), Y124(Y124A, Y124Q, Y124R, Y124S, Y124T) 및 S125(S125A)에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이러한 변형된 IL-4 작용제는 타입 I 수용체에 의해 매개된 활성도를 유지하지만 다른 수용체에 의해 매개된 생물학적 활성도를 유의하게 감소시킨다고 여겨진다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 6,433,157 참조).

[0259] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 IL-6이다. IL-6은 리간드-결합 IL-6R쇄(CD126), 및 신호-변환 성분 gp130을 비롯한 세포-표면 타입 I 사이토카인 수용체 복합체를 통해 신호를 전달한다. IL-6은 또한 가용성 형태의 IL-6R(sIL-6R)에 결합할 수 있으며, 이는 IL-6R의 세포외 부분이다. sIL-6R/IL-6 복합체는 뉴런의 신경 돌기 성장(neurites outgrowth) 및 생존에 관여할 수 있으므로, 재수초형성을 통한 신경 재생 시 중요할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-6R/gp130 및/또는 sIL-6R에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-6R/gp130 및/또는 sIL-6R에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0260] 실시형태에서, 야생형 IL-6은 하기의 아미노산 서열을 갖는다:

[0261] APVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDGISALRKETCNKSNMCESSKEALAENNLNPKMAEKDGCFCQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYL QNRFESSEEQARAVQMSTKVLIQFLQKKAKNLDAITPDPTNASLTTKLQAQNWLDMMTHLILRSFKEFLQSSRLRALRQM(서열번호 20).

[0262] 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 아미노산 58, 160, 163, 171 또는 177에 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이러한 변형된 IL-6 작용제는 IL-6R알파에 대해 감소된 결합 친화도 및 감소된 생물학적 활성도를 나타낸다고 여겨진다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 97/10338 참조).

[0263] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 IL-10이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-10 수용체-1 및 IL-10 수용체-2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-10 수용체-1 및 IL-10 수용체-2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

- [0264] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 IL-11이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-11R α 및/또는 IL-11R β 및/또는 gp130에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-11R α 및/또는 IL-11R β 및/또는 gp130에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0265] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 IL-12이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-12R β 1 및/또는 IL-12R β 2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-12R β 1 및/또는 IL-12R β 2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0266] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 IL-13이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-4 수용체(IL-4R α) 및 IL-13R α 1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-4 수용체(IL-4R α) 또는 IL-13R α 1에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0267] 실시형태에서, 야생형 IL-13은 하기의 아미노산 서열을 갖는다:
- [0268] SPGPVPPSTALRELIEELVNITQNKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCSAIEKTQRMLSGFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN(서열번호 21).
- [0269] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-13 작용제는 아미노산 13, 16, 17, 66, 69, 99, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 112, 113 및 114에 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이러한 변형된 IL-13 작용제는 감소된 생물학적 활성도를 나타낸다고 여겨진다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2002/018422 참조).
- [0270] 실시형태에서, 신호전달체는 야생형 또는 변형된 IL-15이다. 실시형태에서, 변형된 IL-15는 인터류킨 15 수용체에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0271] 실시형태에서, 야생형 IL-15는 서열번호 1564의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0272] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-15 작용제는 아미노산 S7, D8, K10, K11, E46, L47, V49, I50, D61, N65, L66, I67, I68, L69, N72, Q108에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0273] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 IL-18이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-18R α 및/또는 IL-18R β 에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-18R α 및/또는 IL-18R β 에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-18R α 타입 II에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 가는데, 이는 신호전달에 요구되는 TIR 도메인이 없는 IL-18R α 의 아이소폼이다.
- [0274] 실시형태에서, 야생형 IL-18은 하기의 아미노산 서열을 갖는다:
- [0275] MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENLESDFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQSRVPGHDNKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNEDL(서열번호 22).
- [0276] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-18 작용제는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO/2015/007542에 기재된 바와 같은, Y37-K44, R49-Q54, D59-R63, E67-C74, R80, M87-A97, N 127-K129, Q139-M149, K165-K171, R183 및 Q190-N191로부터 선택된 아미노산 또는 아미노산 영역 내의 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다(인간 IL-18 서열을 기반으로 한 넘버링, 진뱅크 수탁 번호 AAV38697, 버전 AAV38697.1, G1: 54696650).
- [0277] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달체는 IL-33이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 ST-2 수용체 및 IL-1RAcP에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 ST-2 수용체 및 IL-1RAcP에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0278] 실시형태에서, 야생형 IL-33는 하기의 아미노산 서열을 갖는다:
- [0279] MKPKMKYSTNKKISTAKWKNTASKALCFKLKGSQKAKEVCMPMYFMKLRSGLMIKKEACYFRRETTKRPSLKTGRKHKRHLVLAACQQQSTVECFAGFISGVQKYTRALHDSSITGISPITEYLASLSTYNDQSITFALEDESYEIVYEDLKKDEKDKVLLSYYESQHPNSNEGSGDVGDKMLMVTLSPTKDFWLHANNKEHSVELHKCEKPLPDQAFFVLHNMSNCVSFECKTDPGVFIGVKDNHLALIKVDSSENLCTENILFKLSET(서열번호 23).

- [0280] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-33 작용제는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO/2015/007542에 기재된 바와 같은, I113-Y122, S127-E139, E144-D157, Y163-M183, E200, Q215, L220-C227 및 T260-E269로부터 선택된 아미노산 또는 아미노산 영역 내의 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다(인간 서열에 기초한 한 넘버링, 진뱅크 수탁 번호 NP_254274, 버전 NP_254274.1, GI:15559209).
- [0281] 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 상피 성장 인자(EGF)이다. EGF는 강력한 성장 인자의 패밀리의 구성원이다. 구성원은 EGF, HB-EGF, 및 다른 것, 예컨대, TGF α , 암피레굴린, 뉴레굴린, 에피레굴린, 베타셀룰린을 포함한다. EGF 패밀리 수용체는 EGFR(ErbB1), ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 포함한다. 이들은 동종이량체 및/또는 이종이량체 수용체 아형으로서 기능할 수 있다. 상이한 EGF 패밀리 구성원은 다양한 수용체 아형에 대해 차등적인 선택성을 나타낸다. 예를 들어, EGF는 ErbB1/ErbB1, ErbB1/ErbB2, ErbB4/ErbB2 및 일부 다른 이종이량체성 아형과 연관된다. HB-EGF는 또한 ErbB4/4와 회합되지만, 유사한 패턴을 갖는다. EGF(EGF-유사) 성장 인자 신호전달의 조절은 긍정적으로 또는 부정적으로, 고려할 수 있는 치료적 이익이 있다. 예를 들어, EGFR 신호전달의 저해는 EGFR 신호전달이 주요 성장 촉진 신호를 구성하는 다양한 암의 치료에서 이익이 있다. 대안적으로, EGFR 신호전달의 자극은 예를 들어, 상처 치유(급성 및 만성), 구강 점막염(방사선 요법을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 각종 암 요법의 주요 부작용)을 촉진하는데 있어서 치료적 이익이 있다.
- [0282] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 ErbB1, ErbB2, ErbB3, 및/또는 ErbB4에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성을 갖는다. 이러한 실시형태는 예를 들어, 상처를 치료하는 방법에서 용도가 발견된다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 하나 이상의 ErbB1, ErbB2, ErbB3, 및 ErbB4에 결합하며 수용체의 활성도를 길항작용한다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 수용체의 활성도가 약화된 양식으로 길항작용되도록 하는 ErbB1, ErbB2, ErbB3 및/또는 ErbB4에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태는 예를 들어, 암의 치료에서의 용도가 발견된다. 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 ErbB1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. ErbB1은 카이나제 저해제의 치료용 표적이며 - 이들 대부분은 매우 선택적인 것은 아니기 때문에(예를 들어, 게피티닙, 에를로티닙, 아파티닙, 브리가티닙 및 이코티닙) 부작용을 갖는다. 일부 실시형태에서, 약화된 길항 ErbB1 신호전달은 보다 정확하며 EGF에 대한 수용체를 표적으로 하는 다른 작용제보다 부작용을 거의 갖지 않는다.
- [0283] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 ErbB1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 길항작용, 예컨대, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참조) 및/또는 ErbB4 또는 이것이 상호작용할 수 있는 다른 아형에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 표적화 모이어티를 통한 특이적 표적화를 통해서, 저해-연관 부작용과 잠재적으로 관련된 다른 수용체 아형에 맞물리지 않지만, ErbB1/ErbB1 수용체 활성화의 세포-선택적인 억제(길항작용, 예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참조)가 달성될 수 있다. 따라서, 체내 모든 세포 유형에서 EGFR 활성도를 저해하는, EGFR 카이나제 저해와 대조적으로, 이러한 작제물은 감소된 부작용으로 세포-선택적인(예를 들어, 수용체의 증폭, 과발현 등으로 인한 활성화된 EGFR 신호전달을 보유한 종양 세포) 항-EGFR(ErbB1) 약물 효과를 제공할 것 있다.
- [0284] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 ErbB4 및/또는 이것이 상호작용할 수 있는 다른 아형에 대해 감소된 친화성 및/또는 활성도(예를 들어, 효능작용)를 갖는다. 표적화 모이어티를 통한 특이적 표적 세포에 대한 표적화를 통해, ErbB1 신호전달의 선택적인 활성화가 달성된다(예를 들어, 상피 세포). 이러한 작제물은, 일부 실시형태에서, 특히 만성 병태의 치료 및 치료제의 국소 적용 이외의 적용(예를 들어, 전신 상처 치유)에 대해 감소된 부작용을 갖는 상처의 치료(상처 치유 촉진)에서 용도가 발견된다.
- [0285] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 인슐린 또는 인슐린 유사체이다. 일부 실시형태에서, 변형된 인슐린 또는 인슐린 유사체는 인슐린 수용체 및/또는 IGF1 또는 IGF2 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 인슐린 또는 인슐린 유사체는 인슐린 수용체 및/또는 IGF1 또는 IGF2 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 인슐린 수용체에서 약화된 반응은 당뇨병, 비만, 대사 장애 등을 제어하도록 하지만 IGF1 또는 IGF2 수용체로부터의 멀어지는 것은 전-암 효과(pro-cancer effect)를 회피한다.
- [0286] 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 인슐린-유사 성장 인자-I 또는 인슐린-유사 성장 인자-II(IGF-1 또는 IGF-2)이다. 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IGF-1이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 인슐린 수용체 및/또는 IGF1 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 실시형태에서, 변형된 신

호전달제는 IGF1 수용체에 결합하여 수용체의 활성도를 길항작용할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호 전달제는 수용체의 활성도가 약화된 양식으로 길항작용되도록 하는 IGF1 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 인슐린 수용체 및/또는 IGF1 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 수용체의 활성도가 약화된 양식으로 길항되도록 하는 IGF2 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 인슐린 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 가지며 따라서 인슐린 신호전달을 방해하지 않는다. 각종 실시형태에서, 이는 암 치료에 적용된다. 각종 실시형태에서, 본 작용제는 IR 아이소폼 A가 암 치료에 대해 내성을 유발하는 것을 방지할 수 있다.

[0287] 일부 실시형태에서, 야생형 또는 변형된 신호전달제는 EPO이다. 다양한 실시형태에서, 변형된 EPO 작용제는 야생형 EPO 또는 본 명세서에 기재된 다른 EPO 기반 작용제에 비해서 EPO 수용체(EPOR) 수용체 및/또는 에프린 수용체(EphR)에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 EPO 작용제는 EPO 수용체(EPOR) 수용체 및/또는 Eph 수용체(EphR)에 대해서 실질적으로 감소되거나 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 예시적인 EPO 수용체는 EPOR 동중이량체 또는 EPOR/CD131 이종이량체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. EPO 수용체로서 베타-공통 수용체(β cR)가 또한 포함된다. 예시적인 Eph 수용체는 EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHA9, EPHA10, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB5 및 EPHB6을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 변형된 EPO 단백질은 EPO 단백질이 하나 이상의 상이한 EPO 수용체 또는 Eph 수용체를 포함하는 수용체(예를 들어, 비제한적인 방식으로 EPOR-EPHB4, EPOR- β cR-EPOR을 비롯한 이종이량체, 이종삼량체 등)에 대해서 감소된 친화도를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또한 비제한적인 방식으로 NEPOR을 비롯한, 전문가 참조에 의해 본 명세서에 포함된 EP 특허 공개 2492355의 수용체가 제공된다.

[0288] 일부 실시형태에서, 인간 EPO는 하기(첫 번째 27개의 아미노산은 신호 펩타이드임)의 아미노산 서열을 갖는다:

[0289] MGVHECPAWLWLLSLSLPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR(서열번호 24).

[0290] 일부 실시형태에서, 인간 EPO 단백질은 하기의 서열을 갖는 166개 아미노산 잔기의 당단백질인 EPO의 성숙 형태이다(신호 펩타이드가 절단됨):

[0291] APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAWEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR(서열번호 25).

[0292] 인간 EPO 단백질의 구조는 나선 A, B, C 및 D를 비롯한 4-나선 번들을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 변형된 EPO 단백질은 생물활성에 중요한 EPO 단백질의 4개의 영역, 즉, 아미노산 잔기 10 내지 20, 44 내지 51, 96 내지 108 및 142 내지 156에 위치한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 잔기 11 내지 15, 44 내지 51, 100 내지 108 및 147 내지 151에 위치된다. 이들 잔기는 나선 A(Val11, Arg14 및 Tyr15), 나선 C(Ser100, Arg103, Ser104 및 Leu108), 나선 D(Asn147, Arg150, Gly151 및 Leu155) 및 A/B 연결 루프(잔기 42 내지 51)에 국지화된다. 일부 실시형태에서, 변형된 EPO 단백질은 아미노산 41 내지 52와 아미노산 147, 150, 151 및 155 사이의 잔기에 돌연변이를 포함한다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이들 잔기의 돌연변이는 수용체 결합 및 시험관내 생물학적 활성에 상당한 효과를 갖는 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, 변형된 EPO 단백질은 잔기 11, 14, 15, 100, 103, 104 및 108에 돌연변이를 포함한다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이들 잔기의 돌연변이는 수용체 결합 활성에 약간의 효과를 갖고, 시험관내 생물학적 활성에 훨씬 더 큰 효과를 갖는 것으로 여겨진다. 예시적인 치환은 Val11Ser, Arg14Ala, Arg14Gln, Tyr15Ile, Pro42Asn, Thr44Ile, Lys45Asp, Val46Ala, Tyr51Phe, Ser100Glu, Ser100Thr, Arg103Ala, Ser104Ile, Ser104Ala, Leu108Lys, Asn147Lys, Arg150Ala, Gly151Ala 및 Leu155Ala 중 하나 이상을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0293] 일부 실시형태에서, 변형된 EPO 단백질은 생물활성에 영향을 미치고, 결합하지 않는 돌연변이, 예를 들어, 전문가 본 명세서에 참조에 의해서 포함된 문헌[Eliot, *et al.* Mapping of the Active Site of Recombinant Human Erythropoietin January 15, 1997; *Blood*: 89 (2)]에 열거된 것을 포함한다.

[0294] 일부 실시형태에서, 변형된 EPO 단백질은 수용체 접촉에 관여되는 EPO 단백질의 표면 잔기에 관여된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이들 표면 잔기의 돌연변이는 단백질 접합에 영향

을 미칠 가능성이 적기 때문에 일부 생물학적 활성을 유지할 것으로 여겨진다. 돌연변이될 수 있는 예시적인 표면 잔기는 잔기 147 및 150을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 실시형태에서, 돌연변이는 N147A, N147K, R150A 및 R150E 중 하나 이상을 포함하는 치환이다.

- [0295] 일부 실시형태에서, 변형된 EPO 단백질은 잔기 N59, E62, L67 및 L70에 하나 이상의 돌연변이, 및 다이설파이드 결합 형성에 영향을 미치는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이들 돌연변이는 접합에 영향을 미치고/거나 묻힌 위치로 예측되고, 따라서 생물학적 활성도에 간접적으로 영향을 미친다고 여겨진다.
- [0296] 실시형태에서, 변형된 EPO 단백질은 수용체 결합을 상당히 감소시키는 K20E 치환을 포함한다(전문이 참조에 의해 포함된 문헌[Elliott, *et al.*, (1997) *Blood*, 89:493-502] 참조).
- [0297] 본 발명의 키메라 EPO 단백질 내에 혼입될 수 있는 추가적인 EPO 돌연변이는 예를 들어, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Elliott, *et al.*, (1997) *Blood*, 89:493-502] 및 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Taylor *et al.*, (2010) *PEDS*, 23(4): 251-260]에 개시된다.
- [0298] 일부 실시형태에서, 신호전달제는 독소 또는 독성 효소이다. 일부 실시형태에서, 독소 또는 독성 효소는 식물 및 박테리아로부터 유래된다. 예시적인 독소 또는 독성 효소는 디프테리아 독소, 슈도모나스 독소, 안트라크스 독소, 리보솜-불활성화 단백질(RIP), 예컨대, 리신(ricin) 및 사포린, 모텍신, 아브린, 겔로닌 및 포크 위드(pok weed) 항바이러스 단백질을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가의 독소는 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Mathew *et al.*, (2009) *Cancer Sci* 100(8): 1359-65]에 개시된 것을 포함한다. 이러한 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 세포-유형 특이적인 방식으로 세포 사멸을 유도하기 위해 활용될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 독소는 변형, 예를 들어, 돌연변이되어 본 명세서의 다른 신호전달제와 함께 기술된 바와 같이, 약화된 효과에 대한 독소의 친화도 및/또는 활성도를 감소시킬 수 있다.
- [0299] 표적화 모이어티(TM)
- [0300] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체일 수 있다.
- [0301] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 예를 들어, 비제한적으로 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄 만의 항체(heavy-chain-only antibody: VHH), 단일 쇠 항체(single-chain antibody: scFv), 상어 중쇄만의 항체(shark heavy-chain-only antibody: VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질(Cystein knot protein), 노트인(knottin)), 다핀(darpin); 테트라넥틴; 아피바디(Affibody); 트랜스바디(Transbody); 안티칼린; 아드넥틴(AdNectin); 아필린(Affilin); 마이크로바디(Microbody); 펩타이드 앵타머(aptamer); 알터라제; 가소성 항체; 필로머(phylomer); 스트라도바디(stradobody); 맥시바디(maxibody); 에비바디(evibody); 피노머(fynomer), 아르마딜로 반복 단백질(armadillo repeat protein), 쿠니츠 도메인(Kunitz domain), 아비머(avimer), 아트리머(atrimer), 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맵(triomab), 트로이바디(troybody); 펩바디(pepbody); 박시바디(vaccibody), 유니바디(UniBody); 아피머(Affimer); 듀오바디(DuoBody), Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자(peptide mimetic molecule) 또는 작은(예를 들어, 합성 또는 자연) 분자이다(또한 문헌[Storz MAbs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참조).
- [0302] 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 예를 들어, VHH 항체, 예컨대, 낙타, 상어 또는 설계된 VHH를 생산하는 유기체로부터의 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH를 포함한다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쟁이 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(V_HH) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다.
- [0303] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, VHH는 인간화된 VHH 또는 낙타화된 VHH이다.
- [0304] 일부 실시형태에서, VHH는 완전 인간 VH 도메인, 예를 들어, HUMABODY(크레센도 바이올로지스사, 영국 캠브리지

소재)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 VH 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 1가, 2가 또는 3가이다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 단일특이적 또는 다중특이적, 예컨대, 단일특이적, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 예시적인 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODIES은 예를 들어, 전체 개시내용이 참고로 포함된 국제 특허 공개 WO 2016/113555 및 WO2016/113557에 기재되어 있다.

[0305] 각종 실시형태에서, 관심대상 표적(예를 들어, 항원, 수용체)은 비제한적으로 T 세포, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 항-종양 대식세포(예를 들어, M1 대식세포), B 세포, 수지상 세포 또는 이들의 하위세트를 포함할 수 있는 1종 이상의 면역 세포에서 발견될 수 있다. 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 관심대상 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하여, 1종 이상의 면역 세포를 효과적으로, 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다. 세포. 일부 실시형태에서, 관심대상 표적(예를 들어, 항원, 수용체)은 1종 이상의 종양 세포에서 발견될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 면역 세포를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 동원할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 면역 세포, 예를 들어, 종양 세포를 사멸시키고/시키거나 억제할 수 있는 면역 세포를 작용 부위(예컨대, 비제한적인 예의 방식으로, 종양 미세환경)에 직접적으로 또는 간접적으로 동원할 수 있다.

[0306] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 세포, 예컨대, 질환 세포 및/또는 효과기 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양의 면역 공격이 선호되도록 면역 세포의 균형을 이동시키는 것에 관련된 방법에서 용도가 발견되거나 발견될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양을 사멸시키고/시키거나 억제시킬 수 있는 세포(예를 들어, T 세포, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 항-종양 대식세포(예를 들어, M1 대식세포), B 세포, 및 수지상 세포 또는 이의 하위세트를) 선호하고, 종양을 보호하는 세포(예를 들어, 골수-유래된 억제인자 세포(myeloid-derived suppressor cell: MDSC), 조절성 T 세포(Treg); 종양 연관 호중구(TAN), M2 대식세포, 종양 연관 대식세포(TAM) 또는 이의 하위세트를)에 반대되게 임상의 중요 부위에 면역 세포의 비를 이동시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 효과기 T 세포 대 조절성 T 세포의 비를 증가시킬 수 있다.

[0307] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 T 세포와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 T 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다. 실시형태에서, 인식 도메인은 효과기 T 세포에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 효과기 T 세포를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다. 예시적인 효과기 T 세포는 세포독성 T 세포(예를 들어, $\alpha\beta$ TCR, CD3⁺, CD8⁺, CD45RO⁺); CD4⁺ 효과기 T 세포(예를 들어, $\alpha\beta$ TCR, CD3⁺, CD4⁺, CCR7⁺, CD62L고(hi), IL-7R/CD127⁺); CD8⁺ 효과기 T 세포(예를 들어, $\alpha\beta$ TCR, CD3⁺, CD8⁺, CCR7⁺, CD62L고, IL-7R/CD127⁺); 효과기 기억 T 세포(예를 들어, CD62L저(low), CD44⁺, TCR, CD3⁺, IL-7R/CD127⁺, IL-15R⁺, CCR7⁺); 중심 기억 T 세포(예를 들어, CCR7⁺, CD62L⁺, CD27⁺; 또는 CCR7고, CD44⁺, CD62L고, TCR, CD3⁺, IL-7R/CD127⁺, IL-15R⁺); CD62L⁺ 효과기 T 세포; CD8⁺ 효과기 기억 T 세포(TEM), 예컨대, 초기 효과기 기억 T 세포(CD27⁺ CD62L⁻) 및 후기 효과기 기억 T 세포(CD27⁻ CD62L⁻)(각각 TemE 및 TemL); CD127⁽⁺⁾CD25^(저/-) 효과기 T 세포; CD127⁽⁻⁾CD25⁽⁻⁾ 효과기 T 세포; CD8⁺ 줄기세포 기억 효과기 세포(TSCM)(예를 들어, CD44^(저)CD62L^(고)CD122^(고)sca⁽⁺⁾); TH1 효과기 T-세포(예를 들어, CXCR3⁺, CXCR6⁺ 및 CCR5⁺; 또는 $\alpha\beta$ TCR, CD3⁺, CD4⁺, IL-12R⁺, IFN γ R⁺, CXCR3⁺), TH2 효과기 T 세포(예를 들어, CCR3⁺, CCR4⁺ 및 CCR8⁺; 또는 $\alpha\beta$ TCR, CD3⁺, CD4⁺, IL-4R⁺, IL-33R⁺, CCR4⁺, IL-17RB⁺, CRTH2⁺); TH9 효과기 T 세포(예를 들어, $\alpha\beta$ TCR, CD3⁺, CD4⁺); TH17 효과기 T 세포(예를 들어, $\alpha\beta$ TCR, CD3⁺, CD4⁺, IL-23R⁺, CCR6⁺, IL-1R⁺); CD4⁺CD45RO⁺CCR7⁺ 효과기 T 세포, ICOS⁺ 효과기 T 세포; CD4⁺CD45RO⁺CCR7⁽⁻⁾ 효과기 T 세포; 및 IL-2, IL-4 및/또는 IFN- γ 를 분비하는 효과기 T 세포를 포함한다.

[0308] 예시적인 관심대상 T 세포 항원은 예를 들어, (그리고 적용 가능한 경우 세포의 도메인 포함) 하기를 포함한다: CD8, CD3, SLAMF4, IL-2R α , 4-1BB/TNFRSF9, IL-2 R β , ALCAM, B7-1, IL-4 R, B7-H3, BLAME/SLAMFS, CEACAM1, IL-6 R, CCR3, IL-7 R α , CCR4, CXCR1/IL-S RA, CCR5, CCR6, IL-10R α , CCR 7, IL-1 0 R β , CCRs,

IL-12 R β 1, CCR9, IL-12 R β 2, CD2, IL-13 R α 1, IL-13, CD3, CD4, ILT2/CDS5j, ILT3/CDS5k, ILT4/CDS5d, ILT5/CDS5a, 루테그린 α 4/CD49d, CDS, 인테그린 α E/CD103, CD6, 인테그린 α M/CD 11 b, CDS, 인테그린 α X/CD11c, 인테그린 β 2/CD1S, KIR/CD15S, CD27/TNFRSF7, KIR2DL1, CD2S, KIR2DL3, CD30/TNFRSF5, KIR2DL4/CD15Sd, CD31/PECAM-1, KIR2DS4, CD40 리간드/TNFSF5, LAG-3, CD43, LAIR1, CD45, LAIR2, CDS3, 류코트라이엔 B4-R1, CDS4/SLAMF5, NCAM-L1, CD94, NKG2A, CD97, NKG2C, CD229/SLAMF3, NKG2D, CD2F-10/SLAMF9, NT-4, CD69, NTB-A/SLAMF6, 일반 γ δ /IL-2 R γ , 오스테오폰틴, CRACC/SLAMF7, PD-1, CRTAM, PSGL-1, CTLA-4, RANK/TNFRSF11A, CX3CR1, CX3CL1, L-셀렉틴, CXCR3, SIRP β 1, CXCR4, SLAM, CXCR6, TCCR/WSX-1, DNAM-1, 티모포이에틴, EMMPRIN/CD147, TIM-1, EphB6, TIM-2, Fas/TNFRSF6, TIM-3, Fas 리간드/TNFSF6, TIM-4, Fc γ RIII/CD16, TIM-6, TNFR1/TNFRSF1A, 그라놀라이신, TNF RIII/TNFRSF1B, TRAIL R1/TNFRSF10A, ICAM-1/CD54, TRAIL R2/TNFRSF10B, ICAM-2/CD102, TRAILR3/TNFRSF10C, IFN- γ R1, TRAILR4/TNFRSF10D, IFN- γ R2, TSLP, IL-1 R1 및 TSLP R. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 예시적인 T 세포 항원 중 하나 이상에 결합한다.

[0309] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 세포 수용체, 예컨대, 세포 수용체에 대한 자연 리간드에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제이다. 각종 실시형태에서, 세포 수용체는 비제한적으로 T 세포, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 항-종양 대식세포(예를 들어, M1 대식세포), B 세포, 수지상 세포 또는 이들의 하위세트를 포함할 수 있는 1종 이상의 면역 세포에서 발견된다. 일부 실시형태에서, 세포 수용체는 거핵구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 호염기구, 호중구, 호산구 또는 이들의 하위세트에서 발견된다.

[0310] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 자연 리간드, 예컨대, 케모카인이다. 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 포함될 수 있는 예시적인 케모카인은 CCL1, CCL2, CCL4, CCL5, CCL6, CCL7, CCL8, CCL9, CCL10, CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16, CXCL17, XCL1, XCL2, CX3CL1, HCC-4 및 LDGF-PBP를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 수지상 세포 수용체 XCR1을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 XCL1일 수 있다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR8을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL1이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR2 또는 CCR9을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL2이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1, CCR5 또는 CCR9를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL3이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1 또는 CCR5 또는 CCR9을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL4이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1 또는 CCR3 또는 CCR4 또는 CCR5를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL5이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL6이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR2 또는 CCR9을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL7이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1 또는 CCR2 또는 CCR2B 또는 CCR5 또는 CCR9를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL8이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL9이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL10이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR2 또는 CCR3 또는 CCR5 또는 CCR9를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL11이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR2 또는 CCR3 또는 CCR5 또는 CCR9를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL13이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1 또는 CCR9를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL14이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1 또는 CCR3을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL15이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1, CCR2, CCR5 또는 CCR8을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL16이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR4를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL17이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR7을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL19이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR6을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL20이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR7을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL21이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR4를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL22이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR1을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL23이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR3을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL24이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR9를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL25이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR3을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인

CCL26이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR10을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL27이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CCR3 또는 CCR10을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CCL28이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR1 또는 CXCR2를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL1이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR2를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL2이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR2를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL3이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR3B를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL4이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR2를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL5이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR1 또는 CXCR2를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL6이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR1 또는 CXCR2를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL8이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR3을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL9이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR3을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL10이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR3 또는 CXCR7을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL11이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR4 또는 CXCR7을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL12이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR5를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL13이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR6을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CXCL16이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CXCR2를 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 LDGF-PBP이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 XCR1을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 XCL2이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CX3CR1을 인식하고 이에 결합하는 케모카인인 CX3CL1이다.

- [0311] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 자연 리간드, 예컨대, Flt3 또는 이의 절두된 영역이다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 Flt3의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분(예를 들어, 동족 리간드 또는 수용체에 여전히 결합할 수 있는 것)이다.
- [0312] 자연 세포외 도메인의 기능성 등가물은 전장 세포외 도메인의 결합 능력을 보유하는 N-말단 및/또는 C-말단으로 단축된 버전을 포함한다.
- [0313] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 NGR 펩타이드 또는 이의 절두된 영역이다.
- [0314] 비제한적인 예의 방식으로, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포에서 발현되는 면역관문 마커, 예를 들어, PD-1, CD28, CTLA4, ICOS, BTLA, KIR, LAG3, CD137, OX40, CD27, CD40L, TIM3, 및 A2aR 중 하나 이상에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0315] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 도메인 또는 이의 기능성 부분(예를 들어, 동족 리간드 또는 수용체에 여전히 결합할 수 있는 것)이다.
- [0316] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 B 세포와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 B 세포를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다. 예시적인 관심대상 B 세포 항원은 예를 들어, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD38, CD39, CD40, CD70, CD72, CD73, CD74, CDw75, CDw76, CD77, CD78, CD79a/b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD89, CD98, CD126, CD127, CDw130, CD138, CDw150 및 B-세포 성숙 항원(BCMA)을 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 예시적인 B 세포 항원 중 하나 이상에 결합한다.
- [0317] 추가 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 자연 살해 세포와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 자연 살해 세포를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다. 예시적인 관심대상 자연 살해 세포 항원은 예를 들어, TIGIT, 2B4/SLAMF4, KIR2DS4, CD155/PVR, KIR3DL1, CD94, LMIR1/CD300A, CD69, LMIR2/CD300c, CRACC/SLAMF7, LMIR3/CD300LF, DNAM-1, LMIR5/CD300LB, Fc-엡실론 RII, LMIR6/CD300LE, Fc-γ R1/CD64, MICA, Fc-γ RIIB/CD32b, MICB, Fc-γ RIIC/CD32c, MULT-1, Fc-γ RIIA/CD32a, Nectin-2/CD112, Fc-γ RIII/CD16, NKG2A, FcRH1/IRTA5, NKG2C, FcRH2/IRTA4, NKG2D, FcRH4/IRTA1, Nkp30, FcRH5/IRTA2, Nkp44, Fc-수용체-유사 3/CD16-2, Nkp46/NCR1, Nkp80/KLRF1, NTB-A/SLAMF6, Rae-1, Rae-1 α, Rae-1 β, Rae-1 델타, H60, Rae-1 엡실론, ILT2/CD85j, Rae-1 γ, ILT3/CD85k, TREM-1, ILT4/CD85d, TREM-2, ILT5/CD85a, TREM-3, KIR/CD158, TREML1/TLT-1, KIR2DL1,

ULBP-1, KIR2DL3, ULBP-2, KIR2DL4/CD158d 및 ULBP-3을 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 예시적인 NK 세포 항원 중 하나 이상에 결합한다.

[0318] 또한, 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 대식세포/단핵구와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 대식세포/단핵구를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다. 예시적인 관심대상 대식세포/단핵구 항원은 예를 들어, SIRP1a, B7-1/CD80, ILT4/CD85d, B7-H1, ILT5/CD85a, 일반 β 체, 인테그린 α 4/CD49d, BLAME/SLAMF8, 인테그린 α X/CD11c, CCL6/C10, 인테그린 β 2/CD18, CD155/PVR, 인테그린 β 3/CD61, CD31/PECAM-1, 라텍신, CD36/SR-B3, 류코트라이엔 B4 R1, CD40/TNFRSF5, LIMP1/ISRB2, CD43, LMIR1/CD300A, CD45, LMIR2/CD300c, CD68, LMIR3/CD300LF, CD84/SLAMF5, LMIR5/CD300LB, CD97, LMIR6/CD300LE, CD163, LRP-1, CD2F-10/SLAMF9, MARCO, CRACC/SLAMF7, MD-1, ECF-L, MD-2, EMMPRIN/CD147, MGL2, 엔도글린/CD105, 오스테오엑티빈/GPNMB, Fc- γ RI/CD64, 오스테오폰틴, Fc- γ RIIB/CD32b, PD-L2, Fc- γ RIIC/CD32c, Siglec-3/CD33, Fc- γ RIIA/CD32a, SIGNR1/CD209, Fc- γ RIII/CD16, SLAM, GM-CSF R α , TCCR/WSX-1, ICAM-2/CD102, TLR3, IFN- γ R1, TLR4, IFN- γ R2, TREM-1, IL-1 RII, TREM-2, ILT2/CD85j, TREM-3, ILT3/CD85k, TREML1/TLT-1, 2B4/SLAMF 4, IL-10 R α , ALCAM, IL-10 R β , 아미노펩티다제N/ANPEP, ILT2/CD85j, 일반 β 체, ILT3/CD85k, Clq R1/CD93, ILT4/CD85d, CCR1, ILT5/CD85a, CCR2, 인테그린 α 4/CD49d, CCR5, 인테그린 α M/CD11 b, CCR8, 인테그린 α X/CD11c, CD155/PVR, 인테그린 β 2/CD18, CD14, 인테그린 β 3/CD61, CD36/SR-B3, LAIR1, CD43, LAIR2, CD45, 류코트라이엔 B4-R1, CD68, LIMP1/ISRB2, CD84/SLAMF5, LMIR1/CD300A, CD97, LMIR2/CD300c, LMIR3/CD300LF, 응고 인자 III/조직 인자, LMIR5/CD300LB, CX3CR1, CX3CL1, LMIR6/CD300LE, CXCR4, LRP-1, CXCR6, M-CSF R, DEP-1/CD148, MD-1, DNAM-1, MD-2, EMMPRIN/CD147, MMR, 엔도글린/CD105, NCAM-L1, Fc- γ RI/CD64, PSGL-1, Fc- γ RIIIC/CD16, RP105, G-CSF R, L-셀렉틴, GM-CSF R α , Siglec-3/CD33, HVEM/TNFRSF14, SLAM, ICAM-1/CD54, TCCR/WSX-1, ICAM-2/CD102, TREM-1, IL-6 R, TREM-2, CXCR1/IL-8 RA, TREM-3 및 TREML1/TLT-1을 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 예시적인 대식세포/단핵구 항원 중 하나 이상에 결합한다.

[0319] 또한, 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 수지상 세포와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 수지상 세포를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다. 예시적인 관심대상 수지상 세포 항원은 예를 들어, CLEC9A, XCR1, RANK, CD36/SRB3, LOX-1/SR-E1, CD68, MARCO, CD163, SR-A1/MSR, CD5L, SREC-1, CL-P1/COLEC12, SREC-II, LIMP1/ISRB2, RP105, TLR4, TLR1, TLR5, TLR2, TLR6, TLR3, TLR9, 4-IBB 리간드/TNFSF9, IL-12/IL-23 p40, 4-아미노-1,8-나프탈리마이드, ILT2/CD85j, CCL21/6CKine, ILT3/CD85k, 8-옥소-dG, ILT4/CD85d, 8D6A, ILT5/CD85a, A2B5, 루테그린 α 4/CD49d, Aag, 인테그린 β 2/CD18, AMICA, 란게린, B7-2/CD86, 류코트라이엔 B4 R1, B7-H3, LMIR1/CD300A, BLAME/SLAMF8, LMIR2/CD300c, Clq R1/CD93, LMIR3/CD300LF, CCR6, LMIR5/CD300LB CCR7, LMIR6/CD300LE, CD40/TNFRSF5, MAG/Siglec-4-a, CD43, MCAM, CD45, MD-1, CD68, MD-2, CD83, MDL-1/CLEC5A, CD84/SLAMF5, MMR, CD97, NCAM1, CD2F-10/SLAMF9, 오스테오엑티빈 GPNMB, Chern 23, PD-L2, CLEC-1, RP105, CLEC-2, CLEC-8, Siglec-2/CD22, CRACC/SLAMF7, Siglec-3/CD33, DC-SIGN, Siglec-5, DC-SIGNR/CD299, Siglec-6, DCAR, Siglec-7, DCIR/CLEC4A, Siglec-9, DEC-205, Siglec-10, Dectin-1/CLEC7A, Siglec-F, Dectin-2/CLEC6A, SIGNR1/CD209, DEP-1/CD148, SIGNR4, DLEC, SLAM, EMMPRIN/CD147, TCCR/WSX-1, Fc- γ R1/CD64, TLR3, Fc- γ RIIB/CD32b, TREM-1, Fc- γ RIIC/CD32c, TREM-2, Fc- γ RIIA/CD32a, TREM-3, Fc- γ RIII/CD16, TREML1/TLT-1, ICAM-2/CD102 및 바닐로이드 R1을 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 예시적인 DC 항원 중 하나 이상에 결합한다.

[0320] 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 거핵구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 호염기구, 호중구, 호산구 또는 이의 하위세트로부터 선택되지만 이들로 제한되지 않는 면역 세포 상의 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 거핵구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 호염기구, 호중구, 호산구 또는 이의 하위세트를 예컨대, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 치료 효과를 위해 조절될 하나 이상의 질환 세포 또는 세포를 갖는 자리)에 직접 또는 간접적으로 동원한다.

[0321] 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 거핵구 및/또는 혈소판과 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 예시적인 관심대상 거핵구 및/또는 혈소판 항원은 예를 들어, GP IIb/IIIa, GPIb, vWF, PF4, 및 TSP를 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 예시적인 거핵구

및/또는 혈소판 항원 중 하나 이상에 결합한다.

- [0322] 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 적혈구와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 예시적인 관심대상 적혈구 항원은 예를 들어, CD34, CD36, CD38, CD41a(혈소판 당단백질 IIb/IIIa), CD41b(GPIIb), CD71(트랜스페린 수용체), CD105, 글리코포린 A, 글리코포린 C, c-키트(kit), HLA-DR, H2 (MHC-II) 및 레서스 항원을 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 예시적인 적혈구 항원 중 하나 이상에 결합한다.
- [0323] 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 비만 세포와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 예시적인 관심대상 비만 세포 항원은 예를 들어, SCFR/CD117, FcεRI, CD2, CD25, CD35, CD88, CD203c, C5R1, CMA1, FCER1A, FCER2, TPSAB1를 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 비만 세포 항원 중 하나 이상에 결합한다.
- [0324] 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 호염기구와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 예시적인 관심대상 호염기구 항원은 예를 들어, FcεRI, CD203c, CD123, CD13, CD107a, CD107b 및 CD164를 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 호염기구 항원 중 하나 이상에 결합한다.
- [0325] 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 호중구와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 예시적인 관심대상 호중구 항원은 예를 들어, 7D5, CD10/CALLA, CD13, CD16(FcRIII), CD18 단백질(LFA-1, CR3 및 p150, 95), CD45, CD67 및 CD177을 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 호중구 항원 중 하나 이상에 결합한다.
- [0326] 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 호산구와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 예시적인 관심대상 호산구 항원은 예를 들어, CD35, CD44 및 CD69를 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 호산구 항원 중 하나 이상에 결합한다.
- [0327] 각종 실시형태에서, 인식 도메인은 당엽자에게 공지된 임의의 적절한 표적, 항원, 수용체 또는 세포 표면 마커에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원 또는 세포 표면 마커는 조직-특이적 마커이다. 예시적인 조직 특이적 마커는 내피 세포 표면 마커, 예컨대, ACE, CD14, CD34, CDH5, ENG, ICAM2, MCAM, NOS3, PECAM1, PROCR, SELE, SELP, TEK, THBD, VCAM1, VWF; 평활근 세포 표면 마커, 예컨대, ACTA2, MYH10, MYH11, MYH9, MYOCD; 섬유아세포(기질) 세포 표면 마커, 예컨대, ALCAM, CD34, COL1A1, COL1A2, COL3A1, FAP, PH-4; 상피 세포 표면 마커, 예컨대, CD1D, K6IRS2, KRT10, KRT13, KRT17, KRT18, KRT19, KRT4, KRT5, KRT8, MUC1, TACSTD1; 신생혈관형성 마커, 예컨대, CD13, TFNA, 알파-v 베타-3($\alpha_v\beta_3$), E-셀렉틴; 및 지방세포 표면 마커, 예컨대, ADIPOQ, FABP4 및 RETN을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 항원 중 하나 이상에 결합한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 항원을 갖는 세포 중 하나 이상에 결합한다.
- [0328] 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 종양 세포와 연관된 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 인식 도메인은 종양 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 종양 세포의 직접 또는 간접 동원은 사멸시키고/시키거나 억제할 수 있는 1종 이상의 효과기 세포(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역 세포)에 대한 것이다.
- [0329] 종양 세포 또는 암 세포는 세포 또는 조직의 제어되지 않는 성장 및/또는 세포 생존에 있어서 비정상적인 증가 및/또는 신체 기관 및 시스템의 정상 기능화를 방해하는 세포자멸사의 저해를 지칭한다. 예를 들어, 종양 세포는 양성 및 악성 암, 용종(polyp), 과형성(hyperplasia)뿐만 아니라 휴면 상태의 종양 또는 미소전이(micrometastasis)를 포함한다. 예시적인 종양 세포는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 기저 세포암종, 담낭암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추 신경계암; 유방암; 복막의 암; 자궁경부; 용모막암; 결장 및 직장암; 연결 조직암; 소화계의 암; 자궁내막암; 식도암; 눈암; 두경부의 암; 위암(위장암 포함); 교아세포종; 간 암종; 간세포암; 상피내 신생물; 신장 또는 신암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종); 흑색종; 골수종; 신경아세포종; 구강암(입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁 또는 자궁내막 암; 비뇨기계의 암; 음문암; 호지킨림프종 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종뿐만 아니라, B-세포 림프종(저 등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL) 포함); 소림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급의 확산성 NHL; 고 등급의 면역아세포성 NHL; 고 등급의 림

프아구성 NHL; 고 등급의 작은 비-절단된 세포 NHL; 벌키병 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴 스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia); 만성 림프성 백혈병(CLL); 급성 림프구성 백혈병(ALL); 모발 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종; 및 이식 후 림프구성식 성 장애(PTLD)뿐만 아니라 모반종과 관련된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예를 들어, 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이그 증후군(Meigs' syndrome)의 암을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0330] 종양 세포 또는 암 세포는 또한 암종, 예컨대, 다양한 아형, 예를 들어, 선암종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 및 이행 세포 암종), 육종(예를 들어, 골 및 연 조직 포함), 백혈병(예를 들어, 급성 골수성, 급성 림프 아구성, 만성 골수, 만성 림프아구성, 및 모발 세포 포함), 림프종 및 골수종(예를 들어, 호지킨 및 비-호지킨 림프종, 경쇄, 비-분비성, MGUS, 및 형질세포종), 및 중추 신경계 암(예를 들어, 뇌(예를 들어, 신경교종(예를 들어, 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 및 뇌실막종), 수막종, 뇌하수체 선종, 및 신경종, 및 척수 종양(예를 들어, 수막종 및 신경섬유종)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0331] 예시적인 종양 항원은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: MART-1/Melan-A, gp100, 다이펩티딜 펩티다 제 IV(DPP-IV), 아테노신 데아미나제-결합 단백질(ADAAbp), 사이클로필린 b, 결장직장 관련 항원(CRC)-0017-1A/GA733, 암배아 항원(CEA) 및 이의 면역원성 에피토프 CAP-1 및 CAP-2, etv6, am11, 전립선 특이적 항원 (PSA) 및 이의 면역원성 에피토프 PSA-1, PSA-2, 및 PSA-3, 전립선-특이적인 막 항원(PSMA), T-세포 수용체 /CD3-제타 쇄, MAGE-패밀리의 종양 항원(예를 들어, MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-Xp4 (MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-C4, MAGE-C5), GAGE-패밀리의 종양 항원(예를 들어, GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9), BAGE, RAGE, LAGE-1, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, 타이로시나제, p53, MUC 패밀리, HER2/neu, p21ras, RCAS1, α-페도단백질, E-카드헤린, α-카테닌, β-카테닌, γ-카테닌, p120ctn, gp100 Pmel117, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, 선종성 결장 폴립증 단백질(APC), 포드린(fodrin), 콘넥신(Connexin) 37, Ig-유전형, p15, gp75, GM2 및 GD2 강글리오시드, 바이러스 생물물, 예를 들어, 인간 파필로마 바이러스 단백질, Smad 패밀리의 종양 항원, lmp-1, NA, EBV-암호화된 핵 항원(EBNA)-1, 뇌 글리코젠 포스포릴라제, SSX-1, SSX-2(HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1 CT-7, c-erbB-2, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD37, CD56, CD70, CD74, CD138, AGS16, MUC1, GPNMB, Ep-CAM, PD-L1, PD-L2, PMSA 및 BCMA(TNFRSF17). 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 이들 종양 항원 중 하나 이상에 결합한다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 HER2에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 PD-L2에 결합한다.

[0332] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 관심대상 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 결합하지만, 이것을 기능적으로 조절하지 않고, 예를 들어, 인식 도메인은 결합 항체인거나 또는 이와 유사하다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 인식 도메인은 항원 또는 수용체를 단순히 표적으로 하지만, 항원 또는 수용체가 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 저해하거나, 감소시키거나 기능적으로 조절하지 않는다. 예를 들어, 상기에 기재된 더 작은 항체 포맷 중 일부는 (예를 들어, 전체 항체와 비교할 때) 접근하기 어려운 에피토프를 표적으로 하고, 더 큰 스펙트럼의 특이적 결합 지역을 제공하는 능력을 갖는다. 각종 실시형태에서 인식 도메인은 생물학적 활성도에 중요한 항원 또는 수용체 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.

[0333] 이러한 비-중화 결합은 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 사용하여 활성 면역 세포를 효과기 항원, 예컨대, 본 명세서에 기재된 것 중 임의의 것을 통해서 필요한 부위에 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는 방법을 비롯하여, 본 발명의 다양한 실시형태에서 용도가 발견된다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 사용하여, 종양을 감소시키거나 제거하는 방법에서, CD8을 통해서 세포독성 T 세포를 종양 세포직접적으로 또는 간접적으로 동원할 수 있다(예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양 항원에 대해서 지향되는 인식 도메인 및 항-CD8 인식 도메인을 포함할 수 있음) 이러한 실시형태에서, CD8-발현 세포독성 T 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하지만, CD8 활성도를 기능적으로 조절하지 않는 것이 바람직하다. 이에 반해서, 이들 실시형태에서, CD8 신호전달은 종양 감소 또는 제거 효과의 중요한 부분이다. 추가 예의 방식으로, 종양의 감소시키거나 제거하는 다양한 방법에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 사용하여 CLEC9A를 통해서 수지상 세포(DC)를 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다(예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양 항원에 대해서 지향되는 항-CLEC9A 인식 도메인 및 인식 도메인을 포함할 수 있다). 이러한 실시형태에서, CLEC9A-발현 DC를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하지만, CLEC9A 활성도를 기능적으로 조절하지 않는 것이 바람직하다. 이에 반해서, 이들 실시형태에서, CLEC9A 신호전달은 종양 감소 또는 제거 효과의

중요한 부분이다.

- [0334] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 인식 도메인은 면역 조절 항원(예를 들어, 면역 자극 또는 면역 저해)에 결합한다. 각종 실시형태에서, 면역 조절 항원은 4-1BB, OX-40, HVEM, GITR, CD27, CD28, CD30, CD40, ICOS 리간드; OX-40 리간드, LIGHT (CD258), GITR 리간드, CD70, B7-1, B7-2, CD30 리간드, CD40 리간드, ICOS, ICOS 리간드, CD137 리간드 및 TL1A 중 1종 이상이다. 각종 실시형태에서, 이러한 면역 자극 항원은 종양 세포에서 발현된다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 인식 도메인은 이러한 면역 자극 항원에 결합하지만, 이를 기능적으로 조절하기 않기 때문에, 이러한 잠재적인 종양 감소 또는 제거 능력을 감소시키거나 손실시키지 않으면서 이들 항원을 발현하는 세포의 동원을 가능하게 한다.
- [0335] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 인식 도메인은, 중화 활성도를 갖는 2개의 인식 도메인을 포함하거나, 비-중화(예를 들어, 결합) 활성도를 갖는 2개의 인식 도메인을 포함하거나, 중화 활성도를 갖는 하나의 인식 도메인과 비-중화(예를 들어, 결합) 활성도를 갖는 하나의 인식 도메인을 포함하는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 맥락에 존재할 수 있다.
- [0336] Clec9A 표적화 모이어티
- [0337] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 Clec9A에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제인 Clec9A 표적화 모이어티이다. 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 Clec9A의 기능성 조절(예를 들어, 부분적인 또는 완전한 중화) 없이 Clec9A에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제이다. Clec9A는 죽은 세포로부터의 물질의 흡수 및 가공에 특화된 수지상 세포(즉, BDCA₃⁺ 수지상 세포)의 하위세트의 표면 상에서 발현되는 군 V C-타입 렉틴-유사 수용체(CTLR)이다. Clec9A는 세포막이 손상되는 경우 노출되는 핵화 및 비핵화 세포 내에서 보존된 성분을 인식한다. Clec9A는 글리코실화된 이량체로서 세포 표면에서 발현되고, 식세포작용이 아닌 엔도사이토시스를 매개할 수 있다. Clec9A는 Syk 카이나제를 동원하여, 전염증성 사이토카인 생산을 유도할 수 있는 세포질 면역수용체 타이로신-기반 활성화-유사 모티프를 보유한다(문헌[Huysamen *et al.* (2008), JBC, 283:16693-701] 참조).
- [0338] 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 Clec9A에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 Clec9A 상에 존재하는 1종 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 선형 에피토프는 Clec9A 상에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 Clec9A 상에 존재하는 1종 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특징부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.
- [0339] 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 인간 Clec9A의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 단량체, 이량체, 이종이량체, 다량체 및 연관 형태를 포함하는, 인간 Clec9A의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, Clec9A 결합체는 Clec9A의 단량체 형태에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 Clec9A의 이량체 형태에 결합한다. 추가 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 단량체 또는 이량체일 수 있는 Clec9A의 글리코실화된 형태에 결합한다.
- [0340] 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 인간 Clec9A 상에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 인간 Clec9A는 하기의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0341] MHEEEIYTSLQWDSPPADTYQKCLSSNKCSGACCLVMVISCVFCMGLLTASIFLGVKLLQVSTIAMQQQEKLIQKERALLNFTWKRSCALQMKYCQAFMQN
SLSSAHNSSPCPNW IQNRESCYVSEIWSIWHTSQENCLKEGSTLLQIESKEEMDFITGSLRKIKGSYDYWVGLSQDGHSGRWLWQDGSSPSPGLLPAERS
QSANQVCGYVKSNSLLSSNCSTWKYFICEKYALRSSV(서열번호 26).
- [0342] 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 항원 인식 도메인, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체를 포함한다.
- [0343] 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷을 포함한다. 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 예를 들어, 비제한적으로 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에

포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄 만의 항체(VHH), 단일 쇠 항체(scFv), 상어 중쇄 만의 항체(VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질), 노틴), 다편; 테트라넥틴; 아피바디; 트랜스바디; 알파바디; 이환식 펩타이드; 안티칼린; 아드넥틴; 아펠린; 아피머; 마이크로바디; 압타머; 알터라제; 가소성 항체; 필로머; 스트라도바디; 맥시바디; 에비바디; 피노머, 아르마딜로 반복 단백질, 쿠니츠 도메인, 아비머, 아트리머, 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맵, 트로이바디; 펩바디; 박시바디, 유니바디; 듀오바디, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자 또는 작은(예를 들어, 합성 또는 자연) 분자인 표적화 모이어티를 포함한다(또한 문헌[Storz MAbs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참조).

- [0344] 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH이다. VHH는 예를 들어, VHH 항체를 생산하는 유기체, 예컨대, 낙타, 상어로부터의 유래될 수 있거나, VHH는 설계된 VHH일 수 있다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쟁이 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(V_HH) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다.
- [0345] 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, VHH는 인간화된 VHH 또는 낙타화된 VHH이다.
- [0346] 일부 실시형태에서, VHH는 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY(크레센도 바이올로지스사, 영국 캠브리지 소재)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 1가, 2가 또는 3가이다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 단일특이적 또는 다중특이적, 예컨대, 단일특이적, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 예시적인 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODIES은 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 W02016/113555 및 W02016/113557에 기재되어 있다.
- [0347] 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇠를 포함하는 VHH이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치된 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다.
- [0348] 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 적어도 하나의 FR1, FR2, FR3 및 FR4 서열을 포함하는 가변 영역을 갖는 VHH를 포함한다.
- [0349] 일부 실시형태에서, CDR1 서열은 서열번호 27 내지 112로부터 선택된다.
- [0350] 일부 실시형태에서, CDR2 서열은 서열번호 113 내지 200으로부터 선택된다.
- [0351] 일부 실시형태에서, CDR3 서열은 서열번호 201 내지 287, LGR 및 VIK로부터 선택된다.
- [0352] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 27, 서열번호 113 및 서열번호 201을 포함한다.
- [0353] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 28, 서열번호 114 및 서열번호 202를 포함한다.
- [0354] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 29, 서열번호 115 및 서열번호 202를 포함한다.
- [0355] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 27, 서열번호 116 및 서열번호 203을 포함한다.
- [0356] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 30, 서열번호 117 및 서열번호 205를 포함한다.
- [0357] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 31, 서열번호 118 및 서열번호 205를 포함한다.
- [0358] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 32, 서열번호 119 및 서열번호 206을 포함한다.
- [0359] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 33, 서열번호 120 및 서열번호 207을 포함한다.
- [0360] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 33, 서열번호 120 및 서열번호 208을 포함한다.
- [0361] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 33, 서열번호 120 및 서열번호 209를 포함한다.
- [0362] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 34, 서열번호 121 및 서열번호 210을 포함한다.

- [0363] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 35, 서열번호 122 및 서열번호 211을 포함한다.
- [0364] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호35, 서열번호 122 및 서열번호 212를 포함한다.
- [0365] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 36, 서열번호 123 및 서열번호 213을 포함한다.
- [0366] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 37, 서열번호 124 및 서열번호 214를 포함한다.
- [0367] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 38, 서열번호 125 및 서열번호 214를 포함한다.
- [0368] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 39, 서열번호 126 및 서열번호 214를 포함한다.
- [0369] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 40, 서열번호 127 및 서열번호 214를 포함한다.
- [0370] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 41, 서열번호 128 및 서열번호 214를 포함한다.
- [0371] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 42, 서열번호 128 및 서열번호 214를 포함한다.
- [0372] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 43, 서열번호 129 및 서열번호 215를 포함한다.
- [0373] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 44, 서열번호 130 및 LGR를 포함한다.
- [0374] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 44, 서열번호 131 및 LGR를 포함한다.
- [0375] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 44, 서열번호 132 및 LGR를 포함한다.
- [0376] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 45, 서열번호 133 및 LGR를 포함한다.
- [0377] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 46, 서열번호 134 및 VIK를 포함한다.
- [0378] 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다:
- [0379] R2CHCL8(서열번호 288); R1CHCL50(서열번호 289); R1CHCL21(서열번호 290); R2CHCL87(서열번호 291); R2CHCL24(서열번호 292); R2CHCL38(서열번호 293); R1CHCL16(서열번호 294); R2CHCL10(서열번호 295); R1CHCL34(서열번호 296); R1CHCL82(서열번호 297); R2CHCL3(서열번호 298); R2CHCL69(서열번호299); R1CHCL56(서열번호 300); R2CHCL32(서열번호 301); R2CHCL49(서열번호 302); R2CHCL53(서열번호 303); R2CHCL22(서열번호 304); R2CHCL25(서열번호 305); R2CHCL18(서열번호 306); R1CHCL23(서열번호 307); R1CHCL27(서열번호 308); R2CHCL13(서열번호 309); R2CHCL14(서열번호 310); R2CHCL42(서열번호 311); R2CHCL41(서열번호 312); R2CHCL94(서열번호 313); 또는 R2CHCL27(서열번호 314).
- [0380] 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다:
- [0381] 1LEC 7(서열번호 315); 1LEC 9(서열번호 316); 1LEC 26(서열번호 317); 1LEC 27(서열번호 318); 1LEC 28(서열번호 319); 1LEC 30(서열번호 320); 1LEC 38(서열번호 333); 1LEC 42(서열번호 334); 1LEC 51(서열번호 335); 1LEC 61(서열번호 336); 1LEC 62(서열번호 337); 1LEC 63(서열번호 338); 1LEC 64(서열번호 339); 1LEC 70(서열번호 340); 1LEC 84(서열번호 341); 1LEC 88(서열번호 342); 1LEC 91(서열번호 343); 1LEC 92(서열번호 344); 1LEC 94(서열번호 345); 2LEC 6(서열번호 346); 2LEC 13(서열번호 347); 2LEC 16(서열번호 348); 2LEC 20(서열번호 349); 2LEC 23(서열번호 350); 2LEC 24(서열번호 351); 2LEC 26(서열번호 352); 2LEC 38(서열번호 353); 2LEC 48(서열번호 354); 2LEC 53(서열번호 355); 2LEC 54(서열번호 356); 2LEC 55(서열번호 357); 2LEC 59(서열번호 358); 2LEC 60(서열번호 359); 2LEC 61(서열번호 360); 2LEC 62(서열번호 361); 2LEC 63(서열번호 362); 2LEC 67(서열번호 363); 2LEC 68(서열번호 364); 2LEC 76(서열번호 365); 2LEC 83(서열번호 366); 2LEC 88(서열번호 367); 2LEC 89(서열번호 368); 2LEC 90(서열번호 369); 2LEC 93(서열번호 370); 2LEC 95(서열번호 371); 3LEC 4(서열번호 372); 3LEC 6(서열번호 373); 3LEC 9(서열번호 374); 3LEC 11(서열번호 375); 3LEC 13(서열번호 376); 3LEC 15(서열번호 377); 3LEC 22(서열번호 378); 3LEC 23(서열번호 379); 3LEC 27(서열번호 380); 3LEC 30(서열번호 381); 3LEC 36(서열번호 382); 3LEC 55(서열번호 383); 3LEC 57(서열번호 384); 3LEC 61(서열번호 385); 3LEC 62(서열번호 386); 3LEC 66(서열번호 387); 3LEC 69(서열번호 388); 3LEC 76(서열번호 389); 3LEC 82(서열번호 390); 3LEC 89(서열번호 391); 또는 3LEC 94(서열번호 392).
- [0382] 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHH; 서열번호 393)이 없는 서

열번호 315 내지 320 및 333 내지 392(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

- [0383] 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 394)가 없는 서열번호 315 내지 320 및 333 내지 392(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0384] 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 315 내지 320 및 333 내지 392(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0385] 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAYPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 395)이 없는 서열번호 315 내지 320 및 333 내지 392(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0386] 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Tullett et al., JCI Insight. 2016;1(7):e87102]에 개시된 바와 같은 항-Clec9A 항체를 포함한다.
- [0387] 일부 실시형태에서, 본 기술은 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9A 표적화 모이어티의 임의의 자연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.
- [0388] 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 적어도 60% 동일한 서열을 포함한다. 예를 들어, Clec9A 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 Clec9A 서열 중 임의의 하나와 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한 서열(예를 들어, 본 명세서에 개시된 Clec9A 서열 중 임의의 하나와 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는 약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성)을 포함할 수 있다.
- [0389] 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 관련하여 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 관련하여 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개 또는 10개 또는 15개 또는 20개의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0390] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.
- [0391] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5)쇄 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0392] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은 α-나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.
- [0393] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의

상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.

- [0394] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예시적인 비-전통적인 아미노산은 셀레노시스테인, 피롤라이신, *N*-폼일메티오닌 β -알라닌, GABA 및 δ -아미노레볼린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산, α -아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, γ -Abu, ϵ -Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인(cysteic acid), t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β -알라닌, 플루오로-아미노산, 디자인어(designer) 아미노산, 예컨대, β 메틸 아미노산, C α -메틸 아미노산, N α -메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체를 일반적으로 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0395] 각종 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 표적화 모이어티의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역) 내에 존재할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산 변경은 표적화 모이어티의 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, FR1, FR2, FR3 또는 FR4 영역) 내에 존재할 수 있다.
- [0396] 아미노산 서열의 변형은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대, 부위-지시된 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.
- [0397] 각종 실시형태에서, 돌연변이는 Clec9A에 특이적으로 결합하는 본 발명의 Clec9A 결합체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 Clec9A를 기능적으로 조절(예컨대, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않으면서 Clec9A에 특이적으로 결합하는 본 발명의 Clec9A 결합체 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다.
- [0398] 각종 실시형태에서, 인간 Clec9A의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 대한 Clec9A 표적화 모이어티의 결합 친화도는 평형 해리상수(K_D)에 의해서 기재될 수 있다. 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 약 1 μ M, 약 900nM, 약 800nM, 약 700nM, 약 600nM, 약 500nM, 약 400nM, 약 300nM, 약 200nM, 약 100nM, 약 90nM, 약 80nM, 약 70nM, 약 60nM, 약 50nM, 약 40nM, 약 30nM, 약 20nM, 약 10nM 또는 약 5nM 또는 약 1nM 미만의 K_D 로 인간 Clec9A의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 결합한다.
- [0399] 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, Clec9A에 결합하지만 이를 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않는다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 항원을 단순히 표적화하지만, 항원이 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 저해, 감소 또는 중화)하지 않는다. 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 생물학적 활성도에 중요한 항원 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.
- [0400] 기능을 상당히 조절하지 않는 이러한 결합은 Clec9A 표적화 모이어티가 효과기 항원을 통해 필요한 부위에 활성 면역 세포를 직접 또는 간접적으로 동원하는데 사용되는 방법을 포함하는 본 발명의 다양한 실시형태에서 용도가 발견된다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 종양을 감소시키거나 제거하는 방법에서 종양 세포에 Clec9A를 통해서 수지상 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는데 사용될 수 있다(예를 들어, Clec9A 결합체는 항-Clec9A 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티 및 종양 항원 또는 수용체에 대해 지향되는 인식 도메인(예를 들어, 항원 인식 도메인)을 갖는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다). 이러한 실시형태에서, 수지상 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하지만 Clec9A 활성도를 기능적으로 조절 또는 중화시키지 않는 것이 바람직하다. 이러한 실시형태에서, Clec9A 신호전달은 종양 감소 또는 제거 효과의 중요한 부분이다.
- [0401] 일부 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 수지상 세포에 의한 항원-제시를 향상시킨다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, Clec9A 표적화 모이어티는 Clec9A를 통해서 수지상 세포를 종양 세포에 직접적으로 또는 간접적으로 동원할 수 있는데, 여기서 종양 항원은 후속으로 흡수되고, 강력한 체액 및 세포독성 T 세포 반응을 위해

서 수지상 세포 상에 제시된다.

- [0402] 다른 실시형태에서 (예를 들어, 자가면역 또는 신경변성 질환과 관련하여), Clec9A 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, Clec9A에 결합하고, 이것을 중화시킨다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 방법은 Clec9A 신호전달 또는 발현을 저해 또는 감소시켜서, 예를 들어, 면역 반응의 감소를 유발할 수 있다.
- [0403] CD8 표적화 모이어티
- [0404] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 CD8에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제인 CD8 표적화 모이어티이다. 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 CD8을 기능적으로 조절(예를 들어, 부분 또는 완전 중화)하지 않으면서 CD8에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제이다.
- [0405] CD8은 α 쇠 및 β 쇠 둘 다가 연장된 O-글리코실화된 줄기에 의해서 단일-통과 막관통 도메인 및 짧은 세포질 꼬리에 연결된 면역글로불린(Ig)-유사 세포의 도메인으로 구성되는, 이중이량체 타입 I 막관통 당단백질이다. CD8 α -쇄의 세포질 영역은 src 타이로신 키나제 p56lck(Lck)에 대한 도킹 부위로서 작용하는 2개의 시스템인 모티프를 함유한다. 이에 반해서, 이러한 Lck 결합 도메인은 CD8 β 쇠에서 부재하는 것으로 보이는데, 이는 β 쇠가 하류 신호전달에 관여되지 않음을 시사한다. CD8은 T-세포 수용체에 대한 공동-수용체로서 기능하고, 이의 주요 역할은 MHC에 대한 공동-수용체 결합 후 Lck를 TCR-pMHC 복합체에 동원하는 것이다. 이러한 키나제의 국지적 농도 증가는, ζ -쇄-연관 단백질 키나제 70(ζ -chain-associated protein kinase 70: ZAP-70)을 동원 및 활성화시키고, 그 다음 T-세포 활성화 신호의 증폭으로 이어지는 신호전달 캐스케이드를 활성화시킨다.
- [0406] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 CD8 α 및/또는 β 쇠에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 CD8 α 및/또는 β 쇠에 존재하는 하나 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 선형 에피토프는 CD8 α 및/또는 β 쇠 상에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 CD8 α 및/또는 β 쇠 상에 존재하는 하나 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특정부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.
- [0407] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 인간 CD8 α 및/또는 β 의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 단량체, 이량체, 이중이량체, 다량체 및 연관 형태를 포함하는, 인간 CD8 α 및/또는 β 쇠의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, CD8 결합체는 CD8 α 쇠 또는 CD8 β 쇠의 단량체 형태에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 2개의 CD8 α 쇠 또는 2개의 CD8 β 쇠로 구성된 동종이량체 형태에 결합한다. 추가 실시형태에서, CD8 결합 작용제는 하나의 CD8 α 쇠 및 하나의 CD8 β 쇠로 구성된 이중이량체 형태에 결합한다.
- [0408] 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 인간 CD8 α 쇠 상에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 인간 CD8 α 쇠는 아이소폼 1의 아미노산 서열(서열번호 396)을 포함한다.
- [0409] 실시형태에서, 인간 CD8 α 쇠는 아이소폼 2의 아미노산 서열(서열번호 397)을 포함한다.
- [0410] 실시형태에서, 인간 CD8 α 쇠는 아이소폼 3의 아미노산 서열(서열번호 398)을 포함한다.
- [0411] 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 인간 CD8 β 쇠 상에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 인간 CD8 β 쇠는 아이소폼 1의 아미노산 서열(서열번호 399)을 포함한다.
- [0412] 실시형태에서, 인간 CD8 β 쇠는 아이소폼 2의 아미노산 서열(서열번호 400)을 포함한다.
- [0413] 실시형태에서, 인간 CD8 β 쇠는 아이소폼 3의 아미노산 서열(서열번호 401)을 포함한다.
- [0414] 실시형태에서, 인간 CD8 β 쇠는 아이소폼 4의 아미노산 서열(서열번호 402)을 포함한다.
- [0415] 실시형태에서, 인간 CD8 β 쇠는 아이소폼 5의 아미노산 서열(서열번호 403)을 포함한다.
- [0416] 실시형태에서, 인간 CD8 β 쇠는 아이소폼 6의 아미노산 서열(서열번호 404)을 포함한다.
- [0417] 실시형태에서, 인간 CD8 β 쇠는 아이소폼 7의 아미노산 서열(서열번호 405)을 포함한다.

- [0418] 실시형태에서, 인간 CD8 β 쇄는 아이소폼 8의 아미노산 서열(서열번호 406)을 포함한다.
- [0419] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 항원 인식 도메인, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체를 포함한다.
- [0420] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 예를 들어, 비제한적으로 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄만의 항체(VHH), 단일 쇄 항체(scFv), 상어 중쇄만의 항체(VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질, 노트), 다관; 테트라넥틴; 아피바디; 트랜스바디; 안티칼린; 아드넥틴; 알파바디; 이환식 펩타이드; 아필린; 아피머; 마이크로바디; 압타머; 알터라제; 가소성 항체; 필로머; 스트라도바디; 맥시바디; 에비바디; 피노머, 아르마딜로 반복 단백질, 쿠니츠 도메인, 아비머, 아트리머, 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맷, 트로이바디; 펩바디; 박시바디, 유니바디; 듀오바디, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자 또는 작은(예를 들어, 합성 또는 자연) 분자를 포함한다(또한 문헌[Storz MAbs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참조).
- [0421] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH를 포함한다. VHH는 예를 들어, VHH 항체를 생산하는 유기체, 예컨대, 낙타, 상어로부터의 유래될 수 있거나, VHH는 설계된 VHH일 수 있다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쟁이 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(V_HH) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다.
- [0422] 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, VHH는 인간화된 VHH 또는 낙타화된 VHH이다.
- [0423] 일부 실시형태에서, VHH는 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY(크레센도 바이올로지스사, 영국 캠브리지 소재)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 1가, 2가 또는 3가이다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 단일특이적 또는 다중특이적, 예컨대, 단일특이적, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 예시적인 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODIES은 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO2016/113555 및 WO2016/113557에 기재되어 있다.
- [0424] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇄를 포함하는 VHH를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치한 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다.
- [0425] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다.
- [0426] 일부 실시형태에서, CDR1 서열은 서열번호 407 내지 477로부터 선택된다.
- [0427] 일부 실시형태에서, CDR2 서열은 서열번호 478 내지 548로부터 선택된다.
- [0428] 일부 실시형태에서, CDR3 서열은 서열번호 549 내지 620으로부터 선택된다.
- [0429] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 407, 서열번호 478 및 서열번호 549를 포함한다.
- [0430] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 407, 서열번호 478 및 서열번호 550을 포함한다.
- [0431] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 407, 서열번호 478 및 서열번호 551을 포함한다.
- [0432] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 407, 서열번호 479 및 서열번호 549를 포함한다.
- [0433] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 407, 서열번호 479 및 서열번호 550을 포함한다.

- [0434] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 407, 서열번호 479 및 서열번호 551을 포함한다.
- [0435] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 408, 서열번호 478 및 서열번호 549를 포함한다.
- [0436] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 408, 서열번호 478 및 서열번호 550을 포함한다.
- [0437] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 408, 서열번호 478 및 서열번호 551을 포함한다.
- [0438] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 408, 서열번호 479 및 서열번호 549를 포함한다.
- [0439] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 408, 서열번호 479 및 서열번호 550을 포함한다.
- [0440] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 408, 서열번호 479 및 서열번호 551을 포함한다.
- [0441] 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: R3HCD27(서열번호 621); R3HCD129(서열번호 622); 또는 R2HCD26(서열번호 623).
- [0442] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 1CDA 7(서열번호 624); 1CDA 12(서열번호 625); 1CDA 14(서열번호 626); 1CDA 15(서열번호 627); 1CDA 17(서열번호 628); 1CDA 18(서열번호 629); 1CDA 19(서열번호 630); 1CDA 24(서열번호 631); 1CDA 26(서열번호 632); 1CDA 28(서열번호 633); 1CDA 37(서열번호 634); 1CDA 43(서열번호 635); 1CDA 45(서열번호 636); 1CDA 47(서열번호 637); 1CDA 48(서열번호 638); 1CDA 58(서열번호 639); 1CDA 65(서열번호 640); 1CDA 68(서열번호 641); 1CDA 73(서열번호 642); 1CDA 75(서열번호 643); 1CDA 86(서열번호 644); 1CDA 87(서열번호 645); 1CDA 88(서열번호 646); 1CDA 89(서열번호 647); 1CDA 92(서열번호 648); 1CDA 93(서열번호 649); 2CDA 1(서열번호 650); 2CDA 5(서열번호 651); 2CDA 22(서열번호 652); 2CDA 28(서열번호 653); 2CDA 62(서열번호 654); 2CDA 68(서열번호 655); 2CDA 73(서열번호 656); 2CDA 74(서열번호 657); 2CDA 75(서열번호 658); 2CDA 77(서열번호 659); 2CDA 81(서열번호 660); 2CDA 87(서열번호 661); 2CDA 88(서열번호 662); 2CDA 89(서열번호 663); 2CDA 91(서열번호 664); 2CDA 92(서열번호 665); 2CDA 93(서열번호 666); 2CDA 94(서열번호 667); 2CDA 95(서열번호 668); 3CDA 3(서열번호 669); 3CDA 8(서열번호 670); 3CDA 11(서열번호 671); 3CDA 18(서열번호 672); 3CDA 19(서열번호 673); 3CDA 21(서열번호 674); 3CDA 24(서열번호 675); 3CDA 28(서열번호 676); 3CDA 29(서열번호 677); 3CDA 31(서열번호 678); 3CDA 32(서열번호 679); 3CDA 33(서열번호 680); 3CDA 37(서열번호 681); 3CDA 40(서열번호 682); 3CDA 41(서열번호 683); 3CDA 48(서열번호 684); 3CDA 57(서열번호 685); 3CDA 65(서열번호 686); 3CDA 70(서열번호 687); 3CDA 73(서열번호 688); 3CDA 83(서열번호 689); 3CDA 86(서열번호 690); 3CDA 88(서열번호 691); 또는 3CDA 90(서열번호 692).
- [0443] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHH; 서열번호 393)이 없는 서열번호 624 내지 692(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0444] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 394)가 없는 서열번호 621 내지 692(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0445] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 621 내지 692(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0446] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커 및 HA 태그가 없는 서열번호 621 내지 623(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0447] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAYPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 395)이 없는 서열번호 624 내지 692(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0448] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 포함된 미국 특허 공개 2014/0271462에 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, CD8 결합체는 전문이 참조에 의해 포함된 미국 특허 공개 2014/0271462의 표 0.1, 표 0.2, 표 0.3, 및/또는 도 1A 내지 도 12I에 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, CD8 결합체는 서열번호 693 또는 694의 HCDR1 및/또는 서열번호 693 또는 694의 HCDR2 및/또는 서열번호 693 또는 694의 HCDR3 및/또는 서열번호 695의 LCDR1 및/또는 서열번호 695의 LCDR2 및/또는 서열번호 695의 LCDR3을 포함한다.
- [0449] 일부 실시형태에서, 본 기술은 본 명세서에 기재된 바와 같은 CD8 표적화 모이어티의 임의의 자연 또는 합성 유

사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.

[0450] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 CD8 서열 중 임의의 하나와 적어도 60% 동일한 서열을 포함하는 표적화 모이어티를 포함한다. 예를 들어, CD8 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 CD8 서열 중 임의의 하나와 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한 서열(예를 들어, 본 명세서에 개시된 CD8 서열 중 임의의 하나와 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는 약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성)을 포함하는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다.

[0451] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 CD8 서열 중 임의의 하나와 관련하여 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, CD8 결합체는 본 명세서에 개시된 CD8 서열 중 임의의 하나와 관련하여 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개 또는 10개 또는 15개 또는 20개의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0452] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.

[0453] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 쇠 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0454] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은 α-나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.

[0455] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의 상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.

[0456] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산(예를 들어, 일반적으로 셀레노시스테인, 피롤라이신, N-폼일메티오닌 β-알라닌, GABA 및 δ-아미노레불린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산, α-아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, γ-Abu, ε-Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테산, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β-알라닌, 플루오로-아미노산, 디자인어 아미노산, 예컨대, β 메틸 아미노산, C α-메틸 아미노산, N α-메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체)을 포함할 수 있다.

[0457] 각종 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 표적화 모이어티의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역) 내에 존재할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산 변경은 표적화 모이어티의 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, FR1, FR2, FR3 또는 FR4 영역) 내에 존재할 수 있다.

- [0458] 아미노산 서열의 변형은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대, 부위-지시된 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.
- [0459] 각종 실시형태에서, 돌연변이는 CD8에 특이적으로 결합하는 CD8 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 CD8을 기능적으로 조절하지 않으면서 CD8에 특이적으로 결합하는 CD8 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다.
- [0460] 각종 실시형태에서, 인간 CD8 α 및/또는 β 쇄의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체, 이량체, 이종이량체, 다량체 및/또는 연관된 형태 포함)에 대한 CD8 표적화 모이어티의 결합 친화도는 평형 해리상수(K_D)에 의해서 기재될 수 있다. 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 약 1 μ M, 약 900nM, 약 800nM, 약 700nM, 약 600nM, 약 500nM, 약 400nM, 약 300nM, 약 200nM, 약 100nM, 약 90nM, 약 80nM, 약 70nM, 약 60nM, 약 50nM, 약 40nM, 약 30nM, 약 20nM, 약 10nM 또는 약 5nM 또는 약 1nM 미만의 K_D 로 인간 CD8 α 및/또는 β 쇄의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체, 이량체, 이종이량체, 다량체 및/또는 연관된 형태 포함)에 결합한다.
- [0461] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, CD8에 결합하지만, 이것을 기능적으로 조절하지 않는다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 항원을 단순히 표적화하지만, 항원을 실질적으로 기능적으로 조절하지 않으며, 예를 들어, 그것은 항원이 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 저해하거나, 감소시키거나 또는 중화시키지 않는다. 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 생물학적 활성도에 중요한 항원 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.
- [0462] 이러한 비-기능적 조절(예를 들어, 비중화) 결합은 CD8 표적화 모이어티가 효과기 항원을 통해 필요한 부위에 활성 면역 세포를 직접 또는 간접적으로 동원하는데 사용되는 방법을 포함하는 본 발명의 다양한 실시형태에서 용도가 발견된다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 종양을 감소시키거나 제거하는 방법에서 종양 세포에 CD8을 통해서 세포독성 T 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는데 사용될 수 있다(예를 들어, CD8 결합체는 항-CD8 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티 및 종양 항원 또는 수용체에 대해 지향되는 인식 도메인(예를 들어, 항원 인식 도메인)을 갖는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다). 이러한 실시형태에서, CD8-발현 세포독성 T 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하지만, CD8 활성도를 중화시키지 않는 것이 바람직하다. 이들 실시형태에서, CD8 신호전달은 종양 감소 또는 제거 효과의 중요한 부분이다.
- [0463] PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티
- [0464] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제인 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티이다. 일부 실시형태에서, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 결합하지만 이를 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않는다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티는 항원을 단순히 표적화하지만, 항원이 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 저해, 감소 또는 중화)하지 않는다. 각종 실시형태에서, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티는 생물학적 활성도에 중요한 항원 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.
- [0465] PD-1 표적화 모이어티
- [0466] PD-1 및 분화 클러스터 279(cluster of differentiation 279: CD279)라고도 공지된 세포 예정사 단백질 1은 활성화된 T 세포, B 세포 및 대식세포에서 주로 발현되는 세포 표면 수용체이다. PD-1은 이의 리간드(즉, PD-L1 및/또는 PD-L2)의 결속 시 항원 수용체 신호전달을 부정적으로 조절하는 것으로 밝혀져 있다. PD-1은 T 세포 면역 활성을 억제함으로써 면역계를 하향조절하고, 자가 내성을 촉진시키는데 중요한 역할을 한다. PD-1은 신호전달 분자의 결합에 대한 책임이 있는 세포질 꼬리 및 리간드 결합에 책임이 있는 Ig 가변-타입(V-타입) 도메인을 함유하는 타입 I 막관통 당단백질이다. PD-1의 세포질 꼬리는 2개의 타이로신-기반 신호전달 모티프, 즉, ITIM(면역수용체 타이로신-기반 저해 모티프(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)) 및 ITSM(면역수용

체 타이로신-기반 스위치 모티프(immunoreceptor tyrosine-based switch motif))을 함유한다.

- [0467] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 PD-1에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 PD-1 상에 존재하는 1종 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 선형 에피토프는 PD-1 상에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 PD-1 상에 존재하는 1종 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특정부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.
- [0468] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 인간 PD-1의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 인간 PD-1의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 PD-1의 포스포틸화된 형태에 결합한다.
- [0469] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 인간 PD-1 상에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 인간 PD-1은 하기의 아미노산 서열(신호 펩타이드는 밑줄침)을 포함한다:
- [0470] MQIPQAPWPVVAVLQLGWRPGWFLDSPDRPNPPTFSPALLVTEGDNATFTCSFSNTSESVFLNWMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPN
GRDFHMSVVRARRNDSTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRAGQFQTLVVGVGGLGSLVLLVWLAVICRAARGTIGARR
TGQPLKEDPSAVPVFSDVYGEELDFQWREKTPPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSMGMTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL(서열번호 696).
- [0471] 또 다른 실시형태에서, 인간 PD-1은 아미노-말단 신호 펩타이드가 없는 서열번호 696의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0472] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 항원 인식 도메인, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체를 포함한다.
- [0473] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷을 포함한다. 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 예를 들어, 비제한적으로 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 제조중쇄 만의 항체(VHH), 단일 쇠 항체(scFv), 상어 중쇄 만의 항체(VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질, 노틴), 다편; 테트라넥틴; 아피바디; 트랜스바디; 안티칼린; 아드넥틴; 아필린; 알파바디; 이환식 펩타이드; 아피머; 마이크로바디; 압타머; 알터라제; 가소성 항체; 필로머; 스트라도바디; 맥시바디; 예비바디; 피노머, 아르마딜로 반복 단백질, 쿠니즈 도메인, 아비머, 아트리머, 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맵, 트로이바디; 펩바디; 박시바디, 유니바디; 듀오바디, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자 또는 작은(예를 들어, 합성 또는 자연) 분자를 포함한다(또한 문헌[Storz MAb. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참조).
- [0474] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH를 포함한다. VHH는 예를 들어, VHH 항체를 생산하는 유기체, 예컨대, 낙타, 상어로부터의 유래될 수 있거나, VHH는 설계된 VHH일 수 있다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쇄가 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(V_HH) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다.
- [0475] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, VHH는 인간화된 VHH 또는 낙타화된 VHH이다.
- [0476] 일부 실시형태에서, VHH는 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY(크레센도 바이올로지스사, 영국 캠브리지 소재)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 1가, 2가 또는 3가이다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 단일특이적 또는 다중특이적, 예컨대, 단일특이적, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 예시적인 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODIES는 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 W02016/113555 및 W02016/113557에 기재되어 있다.
- [0477] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또

는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇄를 포함하는 VHH를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치한 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다.

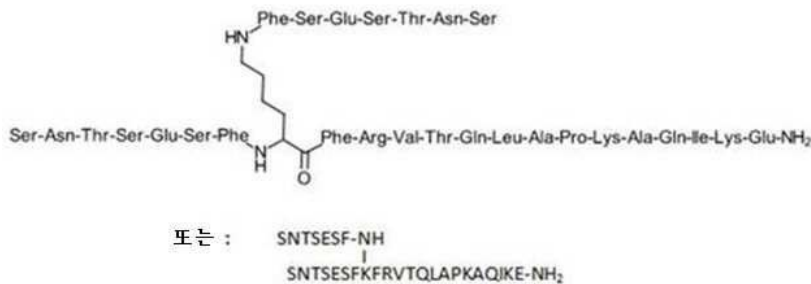
- [0478] 각종 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다. 각종 실시형태에서, PD-1 결합체는 적어도 하나의 FR1, FR2, FR3 및 FR4 서열을 포함하는 가변 영역을 갖는 VHH를 포함한다.
- [0479] 일부 실시형태에서, CDR1 서열은 서열번호 697 내지 710으로부터 선택된다.
- [0480] 일부 실시형태에서, CDR2 서열은 서열번호 711 내지 724로부터 선택된다.
- [0481] 일부 실시형태에서, CDR3 서열은 서열번호 725 내지 738로부터 선택된다.
- [0482] 각종 예시적인 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다:
- [0483] 2PD23(서열번호 739); 2PD26(서열번호 740); 2PD90(서열번호 741); 2PD-106(서열번호 742); 2PD-16(서열번호 743); 2PD71(서열번호 744); 2PD-152(서열번호 745); 2PD-12(서열번호 746); 3PD55(서열번호 747); 3PD82(서열번호 748); 2PD8(서열번호 749); 2PD27(서열번호 750); 2PD82(서열번호 751); 또는 3PD36(서열번호 752).
- [0484] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHH; 서열번호 393)이 없는 서열번호 739 내지 752(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0485] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 394)가 없는 서열번호 739 내지 752(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0486] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 739 내지 752(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0487] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAYPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 395)이 없는 서열번호 739 내지 752(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0488] 일부 실시형태에서, 본 기술은 본 명세서에 기재된 PD-1 표적화 모이어티의 임의의 자연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 일부 실시형태에서, PD1 표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.
- [0489] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 항-PD-1 항체 캄브롤리주맵(a/k/a MK-3475, KEYTRUDA라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 캄브롤리주맵 및 다른 인간화된 항-PD-1 항체는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Hamid, et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44], US 8,354,509 및 WO 2009/114335에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 캄브롤리주맵 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 753의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 754의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0490] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 항-PD-1 항체, 니볼루맵(BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538, OPDIVO라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 니볼루맵(클론 5C4) 및 다른 인간 단클론성 항체는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 8,008,449 및 WO 2006/121168에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 니볼루맵 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 755의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 756의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0491] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 항-PD-1 항체 피딜리주맵(CT-011, hBAT 또는 hBAT-1이라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 피딜리주맵 및 다른 인간화된 항-PD-1 단클론성 항체는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2008/0025980 및 WO 2009/101611에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US 2008/0025980의 서열번호 15 내지 18(본 출원의 서열번호 757 내지 760)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 US 2008/0025980의 서열번호 20 내지 24(본 출원의 서열번호 761 내지 765)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0492] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 US 2008/0025980의 서열번호 18(서열번호 760)을 포함하는 경쇄 및 US 2008/0025980의 서열번호 22(서열번호 763)를 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0493] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 AMP-514(MEDI-0680이라고도 지칭됨)를 포함한다.

[0494] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO2010/027827 및 WO 2011/066342에 개시된 PD-L2-Fc 융합 단백질 AMP-224를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 표적화 모이어티는 WO2010/027827의 서열번호 4(본 출원의 서열번호 766)를 포함하는 표적화 도메인 및/또는 WO2010/027827의 서열번호 83(본 출원의 서열번호 767)을 포함하는 B7-DC 융합 단백질을 포함할 수 있다.

[0495] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 펩타이드 AUNP 12 또는 US 2011/0318373 또는 8,907,053에 개시된 다른 펩타이드 중 임의의 것을 포함한다. 예를 들어, 표적화 모이어티는 하기의 서열을 갖는 AUNP 12(즉, US 2011/0318373의 화합물 8 또는 서열번호 49)를 포함할 수 있다:



[0496]

[0497] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-1 항체 1E3 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1E3 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 768의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 769의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0498] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-1 항체 1E8 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1E8 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 770의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 771의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0499] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-1 항체 1H3 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1H3 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 772의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 773의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0500] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 예를 들어, 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 8,907,065 및 WO 2008/071447에 개시된 바와 같은 PD-1에 대해서 지향되는 VHH를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, PD-1에 대한 VHH는 US 8,907,065의 서열번호 347 내지 351(서열번호 774-778)을 포함한다.

[0501] 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 US2011/0271358 및 WO2010/036959에 개시된 바와 같은 항-PD-1 항체 또는 이의 단편 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US2011/0271358의 서열번호 25 내지 29(본 출원의 서열번호 779 내지 783)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US2011/0271358의 서열번호 30 내지 33(본 출원의 서열번호 784 내지 787)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0502] 일부 실시형태에서, PD-1 표적화 모이어티는 TSR-042(테사로사(Tesaro, Inc.)), REGN2810(레저너론 파마슈티컬즈사(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)), PDR001(노바티스 파마슈티컬즈사(Novartis Pharmaceuticals)) 및 BGB-A317(바이젠사(BiGene Ltd.))로부터 선택된 PD-1에 대해서 지향되는 항체 또는 이의 항체 단편이다.

[0503] 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 PD-1에 결합하고, 신호전달 모이어티는 야생형 IFN α 또는 변형된 IFN α 이다. 일부 실시형태에서, Fc 키메라 단백질은 도 4A 내지 도 4D에 도시된 구성 중 하나로 존재하고, 여기서 표적화 모이어티는 PD-1이고, 신호전달 모이어티는 야생형 IFN α 이다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 PD-

1(예를 들어, scFv)에 결합하고, 신호전달 모이어티는 야생형 IFN α 2이다.

[0504] PD-L1 표적화 모이어티

[0505] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 PD-L1 표적화 모이어티이다. 분화 클러스터 274(CD274) 또는 B7 동족체 1(B7-H1)이라고도 공지된 예정사-리간드 1(PD-L1)은 면역계를 억제하는 데 중요한 역할을 한다고 예측된 타입 1 막관통 단백질이다. PD-L1은 LPS 및 GM-CSF 처리에 반응하여 대식세포 및 수지상 세포(DC)에서 그리고 TCR 및 B 세포 수용체 신호전달 시에 T 세포 및 B 세포에서 상향조절된다.

[0506] 각종 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 PD-L1에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 PD-L1 상에 존재하는 1종 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 선형 에피토프는 PD-L1에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 PD-L1에 존재하는 1종 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특정부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.

[0507] 각종 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 인간 PD-L1의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 인간 PD-L1의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 PD-L1의 포스포릴화된 형태에 결합한다. 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 PD-L1의 아세틸화된 형태에 결합한다.

[0508] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 인간 PD-L1에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 인간 PD-L1은 하기의 아미노산 서열(신호 펩타이드는 밑줄침)을 포함한다:

아이 소품 1:

MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWE
MEDKNIIQFVHGEECLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCM
ISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVTSEHETCQAEGYPKAEVIWTSSDHQ
VLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLA
HPPNERHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET(
 서열 번호 788);

아이 소품 2:

MRIFAVFIFMTYWHLLNAPYNKINQRILVDPVTSEHETCQAEGYPKAEVIWTSSDH
QVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLA
HPPNERHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET(
 서열 번호 789); 또는

아이 소품 3:

MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWE
MEDKNIIQFVHGEECLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMI
SYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVTSEHETCQAEGYPKAEVIWTSSDHQV
LSGD(서열 번호 790).

[0509]

[0510] 각종 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 항원 인식 도메인, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체를 포함한다. 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 항체를 포함한다.

[0511] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷을 포함한다. 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 예를 들어, 비제한적으로 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에

포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄 만의 항체(VHH), 단일 쇠 항체(scFv), 상어 중쇄 만의 항체(VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질, 노틴), 다펩; 테트라넥틴; 아피바디; 트랜스바디; 안티칼 린; 아드넥틴; 알파바디; 이환식 펩타이드; 아필린; 아피머; 마이크로바디; 압타머; 알터라제; 가소성 항체; 필 로머; 스트라도바디; 맥시바디; 에비바디; 피노머, 아르마딜로 반복 단백질, 쿠니츠 도메인, 아비머, 아트리머, 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맵, 트로이바디; 펩바디; 박시바디, 유니바디; 듀오바디, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자 또는 작은(예를 들어, 합성 또는 자연) 분자를 포함한다(또한 문헌[Storz MAbs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참조).

- [0512] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH를 포함한다. VHH는 예를 들어, VHH 항체를 생산하는 유기체, 예컨대, 낙타, 상어로부터의 유래될 수 있거나, VHH는 설계된 VHH일 수 있다. VHH 는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술 은 경쇄가 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(V_HH) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다.
- [0513] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, VHH는 인간화된 VHH 또는 낙타화 된 VHH이다.
- [0514] 일부 실시형태에서, VHH는 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY(크레센도 바이올로지스사, 영국 캠브리지 소재)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 1가, 2가 또는 3가이다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 단일특이적 또는 다중특이적, 예컨대, 단일특 이적, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 예시적인 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODIES은 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 W02016/113555 및 W02016/113557에 기재되어 있다.
- [0515] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇠를 포함하는 VHH를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치한 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같 이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다.
- [0516] 각종 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다. 각종 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 적어도 하나의 FR1, FR2, FR3 및 FR4 서열을 포함하는 가변 영역을 갖는 VHH를 포함한다.
- [0517] 일부 실시형태에서, CDR1 서열은 서열번호 791 내지 821로부터 선택된다.
- [0518] 일부 실시형태에서, CDR2 서열은 서열번호 822 내지 852로부터 선택된다.
- [0519] 일부 실시형태에서, CDR3 서열은 서열번호 853 내지 883으로부터 선택된다.
- [0520] 각종 예시적인 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 2LIG2(서열번호 884); 2LIG3(서열번호 885); 2LIG16(서열번호 886); 2LIG22(서열번호 887); 2LIG27(서열번호 888); 2LIG29(서열번호 889); 2LIG30(서열번호 890); 2LIG34(서열번호 891); 2LIG35(서열번호 892); 2LIG48(서 열번호 893); 2LIG65(서열번호 894); 2LIG85(서열번호 895); 2LIG86(서열번호 896); 2LIG89(서열번호 897); 2LIG97(서열번호 898); 2LIG99(서열번호 899); 2LIG109(서열번호 900); 2LIG127(서열번호 901); 2LIG139(서열 번호 902); 2LIG176(서열번호 903); 2LIG189(서열번호 904); 3LIG3(서열번호 905); 3LIG7(서열번호 906); 3LIG8(서열번호 907); 3LIG9(서열번호 908); 3LIG18(서열번호 909); 3LIG20(서열번호 910); 3LIG28(서열번호 911); 3LIG29(서열번호 912); 3LIG30(서열번호 913); 또는 3LIG33(서열번호 914).
- [0521] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHH; 서열번호 393)이 없는 서열 번호 884 내지 914(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0522] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 394)가 없는 서열번호 884 내 지 914(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0523] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 884 내지 914(상기 에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

- [0524] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAYPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 395)이 없는 서열번호 884 내지 914(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0525] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 항-PD-L1 항체 MEDI4736(두발루맙이라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. MEDI4736은 PD-L1에 대해 선택적이고 PD-1 및 CD80 수용체에 대한 PD-L1의 결합을 차단한다. 본 발명에 제공된 방법에서 사용하기 위한 MEDI4736 및 이의 항원-결합 단편은 중쇄 및 경쇄 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. MEDI4736의 서열은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 WO/2016/06272에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0526] 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 사용하기 위한 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 WO/2016/06272의 서열번호 4(서열번호 917)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 WO/2016/06272의 서열번호 3(서열번호 918)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0527] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 항-PD-L1 항체 아테졸리주맙(MPDL3280A, RG7446이라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 아테졸리주맙 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0528] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 항-PD-L1 항체 아벨루맙(MSB0010718C라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 아벨루맙 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0529] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 BMS-936559(12A4, MDX-1105라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 BMS-936559 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0530] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3G10 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3G10 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0531] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 10A5 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 10A5 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 928의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0532] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 5F8 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 5F8 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 929의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 930의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0533] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 10H10 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 10H10 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 931의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 932의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0534] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 1B12 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1B12 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 933의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 934의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0535] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 W02007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 7H1 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 7H1 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 935의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 936의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0536] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 W02007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 11E6 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 11E6 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 937의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 938의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0537] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 W02007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 12B7 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 12B7 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 939의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 940의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0538] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2013/0309250 및 W02007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 13G4 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 13G4 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 941의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 942의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0539] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 1E12 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1E12 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 943의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 944의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0540] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 1F4 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1F4 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 945의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 946의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0541] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2G11 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2G11 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 947의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 948의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0542] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3B6 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3B6 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 949의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 950의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0543] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 2014/0044738 및 W02012/145493에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3D10 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3D10 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 951의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 952의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0544] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 US2011/0271358 및 W02010/036959에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US2011/0271358의 서열번호 34 내지 38(서열번호 953 내지 957)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US2011/0271358의 서열번호 39 내지 42(서열번호 958 내지 961)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0545] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 W0 2011/066389, US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.7A4 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.7A4 또는 이의 항원-결합 단편은 W0 2011/066389의 서열번호 2(서열번호 962)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 W0 2011/066389의 서열번호 7(서열번호 963)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0546] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2011/066389, US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.9D10 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.9D10 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 12(서열번호 964)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 17(서열번호 965)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0547] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2011/066389, US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.14H9 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.14H9 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 22(서열번호 966)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 27(서열번호 967)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0548] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2011/066389, US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.20A8 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.20A8 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 32(서열번호 968)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 37(서열번호 969)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0549] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2011/066389, US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3.15G8 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3.15G8 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 42(서열번호 970)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 47(서열번호 971)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0550] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2011/066389, US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3.18G1 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3.18G1 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 52(서열번호 972)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 57(서열번호 973)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0551] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2011/066389, US8,779,108, 및 US2014/0356353, 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.7A40PT 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.7A40PT 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 62(서열번호 974)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 67(서열번호 975)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0552] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2011/066389, US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.14H90PT 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.14H90PT 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 72(서열번호 976)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 77(서열번호 977)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0553] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 W02016/061142에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 W02016/061142의 서열번호 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70 및 78(각각 서열번호 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985 및 986)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 W02016/061142의 서열번호 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82 및 86(각각 서열번호 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994 및 995)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0554] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 W02016/022630에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 W02016/022630의 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42 및 46(각각 서열번호 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006 및 1007)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 W02016/022630의 서열번호 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 및 48(각각 서열번호 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018 및 1019)로부터

터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [0555] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 W02015/112900에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2015/112900의 서열번호 38, 50, 82 및 86(각각 서열번호 1020, 1021, 1022 및 1023)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 WO 2015/112900의 서열번호 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 및 78(각각 서열번호 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031 및 1032)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0556] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 WO 2010/077634 및 US 8,217,149에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2010/077634의 서열번호 20(서열번호 1033)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 영역 및/또는 WO 2010/077634의 서열번호 21(서열번호 1034)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 20120039906에 개시된 바와 같은 CNCM 수탁 번호 CNCM I-4122, CNCM I-4080 및 CNCM I-4081 하에 접근 가능한 하이브리도마로부터 수득 가능한 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다.
- [0557] 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 예를 들어, 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 8,907,065 및 WO 2008/071447에 개시된 바와 같은 PD-L1에 대해서 지향되는 VHH를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, PD-L1에 대한 VHH는 US 8,907,065의 서열번호 394 내지 399(각각 서열번호 1035 내지 1040)를 포함한다.
- [0558] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 PD-L1에 결합하고, 신호전달 모이어티는 야생형 IFN α 또는 변형된 IFN α 이다. 일부 실시형태에서, Fc 키메라 단백질은 도 4A 내지 도 4D에 도시된 형태 중 하나로 존재하고, 여기서 표적화 모이어티는 PD-L1이고, 신호전달 모이어티는 야생형 IFN α 이다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 PD-L1(예를 들어, scFv)에 결합하고, 신호전달 모이어티는 야생형 IFN α 2이다.
- [0559] *PD-L2 표적화 모이어티*
- [0560] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 PD-L2에 대해서 지향된다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 PD-L2 폴리펩타이드에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, PD-L2 표적화 모이어티는 PD-L2 폴리펩타이드에 선택적으로 결합하는 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 포함한다.
- [0561] 실시형태에서, PD-L2 표적화 모이어티는 예를 들어, 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 US 8,907,065 및 WO 2008/071447에 개시된 바와 같은 PD-L2에 대해서 지향되는 VHH를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, PD-L2에 대한 VHH는 US 8,907,065의 서열번호 449 내지 455(각각 서열번호 1041 내지 1047)를 포함한다.
- [0562] 실시형태에서, PD-L2 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 US2011/0271358 및 W02010/036959에 개시된 바와 같은 항-PD-L2 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US2011/0271358의 서열번호 43 내지 47(각각 서열번호 1048 내지 1052)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US2011/0271358의 서열번호 48 내지 51(각각 서열번호 1053 내지 1056)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0563] 일부 실시형태에서, 본 기술은 본 명세서에 기재된 바와 같은 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티의 임의의 자연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 일부 실시형태에서, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.
- [0564] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티는, 본 명세서에 개시된 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2 서열 중 임의의 것과 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한(예를 들어, 본 명세서에 개시된 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2 서열 중 임의의 것과 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는

약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성) PD-1, PD-L1 또는 PD-L2를 표적으로 하는 서열을 포함한다.

- [0565] 각종 실시형태에서, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 서열 중 임의의 하나와 관련하여 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 결합체를 포함한다. 각종 실시형태에서, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 관련하여 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개 또는 10개 또는 15개 또는 20개의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 결합체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0566] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.
- [0567] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5)쇄 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0568] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은 α-나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.
- [0569] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의 상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.
- [0570] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예시적인 비-전통적인 아미노산은 셀레노시스테인, 피롤라이신, N-폼일메티오닌 β-알라닌, GABA 및 δ-아미노레볼린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산, α-아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, γ-Abu, ε-Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β-알라닌, 플루오로-아미노산, 디자인어 아미노산, 예컨대, β 메틸 아미노산, C α-메틸 아미노산, N α-메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체를 일반적으로 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0571] 각종 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 표적화 모이어티의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역) 내에 존재할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산 변경은 표적화 모이어티의 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, FR1, FR2, FR3 또는 FR4 영역) 내에 존재할 수 있다.
- [0572] 아미노산 서열의 변형은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대, 부위-지시된 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.
- [0573] 각종 실시형태에서, 돌연변이는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 특이적으로 결합하는 본 발명의 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2를 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않으면서 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 특이적으로 결합하는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다.
- [0574] 각종 실시형태에서, 인간 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 대한 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모

이어티의 결합 친화도는 평형 해리 상수(K_D)에 의해서 기재될 수 있다. 각종 실시형태에서, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티는 약 1 μ M, 약 900nM, 약 800nM, 약 700nM, 약 600nM, 약 500nM, 약 400nM, 약 300nM, 약 200nM, 약 100nM, 약 90nM, 약 80nM, 약 70nM, 약 60nM, 약 50nM, 약 40nM, 약 30nM, 약 20nM, 약 10nM 또는 약 5nM 또는 약 1nM 미만의 K_D 로 인간 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 결합한다.

[0575] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 바와 같은 PD-1, PD-L1, 및/또는 PD-L2를 표적으로 하는 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 상보성 결정 영역(CDR), 및 프레임워크 영역 서열의 임의의 조합물을 포함할 수 있다.

[0576] PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2에 선택적으로 결합하거나 이를 표적으로 하는 추가적인 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 융합 단백질은 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 WO 2011/066389, US 2008/0025980, US 2013/0034559, US 8,779,108, US 2014/0356353, US 8,609,089, US 2010/028330, US 2012/0114649, WO 2010/027827, WO 2011/066342, US 8,907,065, WO 2016/062722, WO 2009/101611, WO2010/027827, WO 2011/066342, WO 2007/005874, WO 2001/014556, US2011/0271358, WO 2010/036959, WO 2010/077634, US 8,217,149, US 2012/0039906, WO 2012/145493, US 2011/0318373, 미국 특허 8,779,108, US 20140044738, WO 2009/089149, WO 2007/00587, WO 2016061142, WO 2016,02263, WO 2010/077634 및 WO 2015/112900에 개시되어 있다.

[0577] SIRP1 α 표적화 모이어티

[0578] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 신호 조절 단백질 α -1(signal regulatory protein α -1: SIRP1 α)에 결합한다. SIRP1 α (SIRP α 로도 공지됨)는 저해성(SIRP α), 활성화(SIRP β), 비신호전달(SIRP γ) 및 가용성(SIRP δ) 구성원을 포함하는 세포 면역 수용체의 패밀리에 속한다. SIRP1 α 는 대식세포, 과립구, 골수성 수지상 세포(DC), 비만 세포, 및 이들의 전구체, 예를 들어, 조혈 줄기세포를 비롯한, 골수 세포 상에서 주로 발현된다. SIRP1 α 는 광범위하게 발현되는 막관통 당단백질 CD47과 상호작용하여 식세포작용을 조절하는 저해성 수용체로서 작용한다. 특히, 표적 세포 상에서 발현되는 CD47에 의한 대식세포 상의 SIRP1 α 의 결합은 표적 세포의 식세포작용을 부정적으로 조절하는 저해성 신호를 생성한다.

[0579] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 대식세포 상의 SIRP1 α 를 특이적으로 인식하여 이에 결합한다.

[0580] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 단핵구 상의 SIRP1 α 를 특이적으로 인식하여 이에 결합한다.

[0581] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 TAM(종양 연관 대식세포) 상의 SIRP1 α 를 특이적으로 인식하여 이에 결합한다.

[0582] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 비제한적으로 cDC2 및 pDC를 비롯한 수지상 세포 상의 SIRP1 α 를 특이적으로 인식하여 이에 결합한다.

[0583] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 상에 존재하는 하나 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 선형 에피토프는 SIRP1 α 상에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 인식 도메인은 SIRP1 α 상에 존재하는 1종 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특정부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.

[0584] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 결합한다. 실시형태에서, SIRP1 α 는 인간 SIRP1 α 이다. 각종 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 단량체, 이량체, 이종이량체, 다량체 및 연관 형태를 포함하는, 인간 SIRP1 α 의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 의 단량체 형태에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 의 이량체 형태에 결합한다.

[0585] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 인간 SIRP1 α 상에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 신호 펩타이드 서열을 갖는 인간 SIRP1 α 를 인식하는 인식 도메인을 포함한다. 신호 펩타이드 서열을 갖는 예시적인 인간 SIRP1 α 폴리펩타이드는 서열번호

1057이다.

- [0586] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 신호 펩타이드 서열이 없는 인간 SIRP1 α 를 인식하는 인식 도메인을 포함한다. 신호 펩타이드 서열이 없는 예시적인 인간 SIRP1 α 폴리펩타이드는 서열번호 1058이다.
- [0587] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 인간 SIRP1 α 아이소폼 2를 암호화하는 폴리펩타이드를 인식하는 인식 도메인을 포함한다(서열번호 1059).
- [0588] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 인간 SIRP1 α 아이소폼 4를 암호화하는 폴리펩타이드를 인식하는 인식 도메인을 포함한다(서열번호 1060).
- [0589] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질-기반 작용제, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체일 수 있다.
- [0590] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷을 포함한다. 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 예를 들어, 비제한적으로 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄 만의 항체(VHH), 단일 쇠 항체(scFv), 상어 중쇄 만의 항체(VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질, 노틴), 다펩; 테트라넥틴; 아피바디; 트랜스바디; 안티칼린; 아드넥틴; 알파바디; 이환식 펩타이드; 아필린; 마이크로바디; 펩타이드 압타머; 알터라제; 가소성 항체; 필로머; 스트라도바디; 맥시바디; 에비바디; 피노머, 아르마딜로 반복 단백질, 쿠니츠 도메인, 아비머, 아트리머, 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맷, 트로이바디; 펩바디; 박시바디, 유니바디; 아피머; 듀오바디, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자 또는 작은(예를 들어, 합성 또는 자연) 분자를 포함한다(또한 문헌[Storz MAbs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참조).
- [0591] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 예를 들어, VHH 항체, 예컨대, 낙타, 상어 또는 설계된 VHH를 생산하는 유기체로부터의 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH를 포함한다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쟁이 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(VHH) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다.
- [0592] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, VHH는 인간화된 VHH 또는 낙타화된 VHH이다.
- [0593] 일부 실시형태에서, VHH는 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY(크레센도 바이올로지스사, 영국 캠브리지 소재)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 1가, 2가 또는 3가이다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 단일특이적 또는 다중특이적, 예컨대, 단일특이적, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 예시적인 완전 인간 V_H 도메인, 예를 들어, HUMABODIES은 예를 들어, 전체 개시내용이 참고로 포함된 국제 특허 공개 WO 2016/113555 및 WO2016/113557에 기재되어 있다.
- [0594] 예를 들어, 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 에 선택적으로 결합하는 1종 이상의 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드, VHH 또는 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 유도체를 포함한다. 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 에 특이적으로 결합하는 낙타 중쇄 항체(VHH)를 포함한다.
- [0595] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇠를 포함하는 VHH이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치한 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다.
- [0596] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 를 인식하고 이에 결합한다고 공지된 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 상보성 결정 영역(CDR), 및 프레임워크 영역 서열의 임의의 조합물을 포함할 수 있

다.

- [0597] 일부 실시형태에서, 본 기술은 본 명세서에 기재된 바와 같은 SIRP1 α 표적화 모이어티의 임의의 자연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 각종 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.
- [0598] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 SIRP1 α 서열 중 임의의 하나와 적어도 60% 동일한 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 SIRP1 α 서열 중 임의의 하나와 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한 서열(예를 들어, 본 명세서에 개시된 SIRP1 α 서열 중 임의의 하나와 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는 약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성)을 포함한다.
- [0599] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 를 인식하고 이에 결합한다고 공지된 임의의 표적화 모이어티 서열에 대해서 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 SIRP1 α 를 인식하고 이에 결합한다고 공지된 임의의 표적화 서열과 관련하여 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개 또는 10개 또는 15개, 20개, 30개, 40개 또는 50개의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0600] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.
- [0601] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5)쇄 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0602] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은 α -나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.
- [0603] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의 상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.
- [0604] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예시적인 비-전통적인 아미노산은 셀레노시스테인, 피롤라이신, *N*-폼일메티오닌 β -알라닌, GABA 및 δ -아미노레볼린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산, α -아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, γ -Abu, ϵ -Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β -알라닌, 플루오로-아미노산, 디자인어 아미노산, 예컨대, β 메틸 아미노산, C α -메틸 아미노산, N α -메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체를 일반적으로 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0605] 각종 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 표적화 모이어티의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역) 내에

존재할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산 변경은 표적화 모이어티의 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, FR1, FR2, FR3 또는 FR4 영역) 내에 존재할 수 있다.

- [0606] 아미노산 서열의 변형은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대, 부위-지시된 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.
- [0607] 각종 실시형태에서, 돌연변이는 SIRP1 α 를 특이적으로 인식하고 이에 결합하는 SIRP1 α 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 SIRP1 α 를 기능적으로 조절(예컨대, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않으면서 SIRP1 α 에 특이적으로 결합하는 SIRP1 α 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다.
- [0608] 각종 실시형태에서, SIRP1 α 의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 대한 SIRP1 α 표적화 모이어티의 결합 친화도는 평형 해리 상수(K_D)에 의해서 기재될 수 있다. 각종 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 약 1 μ M, 약 900nM, 약 800nM, 약 700nM, 약 600nM, 약 500nM, 약 400nM, 약 300nM, 약 200nM, 약 100nM, 약 90nM, 약 80nM, 약 70nM, 약 60nM, 약 50nM, 약 40nM, 약 30nM, 약 20nM, 약 10nM 또는 약 5nM 또는 약 1nM 미만의 K_D 로 SIRP1 α 의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 결합한다.
- [0609] 각종 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, SIRP1 α 에 결합하지만, 이것을 기능적으로 조절하지 않는다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 항원을 단순히 표적화하지만, 항원이 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 기능적으로 조절(예를 들어, 실질적으로 저해, 감소 또는 중화)하지 않는다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티는 생물학적 활성도에 중요한 항원 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.
- [0610] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, SIRP1 α 에 결합하지만, 이것을 기능적으로 조절한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 항원, 즉, SIRP1 α 를 표적화하고, 항원이 갖는 생물학적 효과를 기능적으로 조절(예를 들어, 저해, 감소 또는 중화)한다. 기능성 조절과 함께 이러한 결합은 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 효과기 항원을 통해 필요한 부위에 활성 면역 세포를 직접 또는 간접적으로 동원하는데 사용되는 방법을 포함하는 본 발명의 다양한 실시형태에서의 용도를 찾을 수 있다.
- [0611] 일부 실시형태에서, SIRP1 α 표적화 모이어티는 중양을 감소시키거나 제거하는 방법에서 SIRP1 α 를 통해서 대식 세포를 중양 세포에 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 항-SIRP1 α 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티 및 중양 항원 또는 수용체에 지향되는 인식 도메인(예를 들어, 항원 인식 도메인)을 갖는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다). 증거는, 중양 세포가 식세포작용을 회피하도록 SIRP1 α 와 결속하는 CD47을 빈번하게 상향조절한다는 것을 나타낸다. 따라서, 각종 실시형태에서, 대식세포를 중양 세포에 직접적으로 또는 간접적으로 동원하여 SIRP1 α 의 저해 활성도를 기능적으로 저해하거나, 감소시키거나, 중화시킴으로써 대식세포에 의한 중양 세포의 식세포작용을 초래하는 것이 바람직할 수 있다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 중양 세포 또는 대식세포에 의한 임의의 다른 바람직하지 않은 세포의 식세포작용을 향상시킨다.
- [0612] SIRP 알파 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 W0200140307A1, W02013056352A1, W02015138600A2, W02017178653A2, W02018057669A1, W02018107058A1, W02018190719A2, W02019023347A1에 기재된 바와 같은 항체의 CDR을 포함할 수 있다.
- [0613] FAP 표적화 모이어티
- [0614] 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)은 세린 프로테아제 패밀리에 속하는 170kDa의 흑색종 막-결합된 젤라티나제이다. FAP는 상피암의 반응성 기질 섬유아세포, 상처 치유의 과립화 조직 및 악성 골 세포 및 연조직 육종에서 선택적으로 발현된다. FAP는 발달, 조직 수선 및 상피 암형성 동안 섬유아세포 성장 또는 상피-간충직 상호작용의 제어에 관여된다고 여겨진다.
- [0615] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 FAP에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제인 FAP 표적화 모

이어티이다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 FAP의 기능성 조절(예를 들어, 부분적인 또는 완전한 중화) 없이 FAP에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제이다.

[0616] 일부 실시형태에서, 섬유아세포 표적화 모이어티는 F2 섬유아세포를 표적으로 한다. 일부 실시형태에서, 섬유아세포 표적화 모이어티는 F2 섬유아세포의 미세환경을 직접적으로 또는 간접적으로 변경한다. 일부 실시형태에서, 섬유아세포 결합체는 F2 섬유아세포를 F1 섬유아세포로 직접적으로 또는 간접적으로 분극시킨다.

[0617] F2 섬유아세포(들)는 종양형성촉진(pro-tumorigenic)(또는 종양 촉진) 암-연관 섬유아세포(CAF)(타입 II-CAF라고도 지칭됨)를 지칭한다. F1 섬유아세포(들)는 종양 억제성 CAF(타입 I-CAF라고도 지칭됨)를 지칭한다. 분극은 세포의 표현형의 변화, 예를 들어, 종양형성 F2 섬유아세포의 종양 억제성 F1 섬유아세포로의 변화를 지칭한다.

[0618] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 FAP 마커를 표적으로 한다.

[0619] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 FAP에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 갖는 결합체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 FAP에 존재하는 1종 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 선형 에피토프는 FAP에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 FAP에 존재하는 1종 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특징부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.

[0620] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 인간 FAP의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 단량체, 이량체, 이종이량체, 다량체 및 연관 형태를 포함하는, 인간 FAP의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 FAP의 단량체 형태에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 FAP의 이량체 형태에 결합한다. 추가 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 단량체 또는 이량체일 수 있는 FAP의 글리코실화된 형태에 결합한다.

[0621] 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 인간 FAP에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 FAP는 서열번호 1061의 아미노산 서열을 포함한다.

[0622] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 항원 인식 도메인, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0623] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷을 포함한다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 예를 들어, 비제한적으로 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄 만의 항체(VHH), 단일 쇠 항체(scFv), 상어 중쇄만의 항체(VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질, 노트), 다핀; 테트라넥틴; 아피바디; 트랜스바디; 안티칼린; 아드넥틴; 알파바디; 이환식 펩타이드; 아펠린; 아피머; 마이크로바디; 압타머; 알터라제; 가소성 항체; 필로머; 스트라도바디; 맥시바디; 예비바디; 피노머, 아르마딜로 반복 단백질, 쿠니츠 도메인, 아비머, 아트리머, 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맵, 트로이바디; 펩바디; 박시바디, 유니바디; 듀오바디, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자 또는 작은(예를 들어, 합성 또는 자연) 분자를 포함한다(또한 문헌[Storz MABs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참조).

[0624] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH를 포함한다. VHH는 예를 들어, VHH 항체를 생산하는 유기체, 예컨대, 낙타, 상어로부터의 유래될 수 있거나, VHH는 설계된 VHH일 수 있다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쟁이 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(VHH) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다.

[0625] 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, VHH는 인간화된 VHH 또는 낙타화된 VHH이다.

[0626] 일부 실시형태에서, VHH는 완전 인간 VH 도메인, 예를 들어, HUMABODY(크레센도 바이올로지스사, 영국 캠브리지 소재)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 VH 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 1가, 2가 또는 3가이다.

일부 실시형태에서, 완전 인간 VH 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 단일특이적 또는 다중특이적, 예컨대, 단일특이적, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 예시적인 완전 인간 VH 도메인, 예를 들어, HUMABODIES은 예를 들어, 전체 개시내용이 참고로 포함된 국제 특허 공개 WO 2016/113555 및 WO2016/113557에 기재되어 있다.

- [0627] 제한이 아닌 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 인간 VHH FAP 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 2HFA44(서열번호 1062); 2HFA52(서열번호 1063); 2HFA11(서열번호 1064); 2HFA4(서열번호 1065); 2HFA46(서열번호 1066); 2HFA10(서열번호 1067); 2HFA38(서열번호 1068); 2HFA20(서열번호 1069); 2HFA5(서열번호 1070); 2HFA19(서열번호 1071); 2HFA2(서열번호 1072); 2HFA41(서열번호 1073); 2HFA42(서열번호 1074); 2HFA12(서열번호 1075); 2HFA24(서열번호 1076); 2HFA67(서열번호 1077); 2HFA29(서열번호 1078); 2HFA51(서열번호 1079); 2HFA63(서열번호 1080); 2HFA62(서열번호 1081); 2HFA26(서열번호 1082); 2HFA25(서열번호 1083); 2HFA1(서열번호 1084); 2HFA3(서열번호 1085); 2HFA7(서열번호 1086); 2HFA31(서열번호 1087); 2HFA6(서열번호 1088); 2HFA53(서열번호 1089); 2HFA9(서열번호 1090); 2HFA73(서열번호 1091); 2HFA55(서열번호 1092); 2HFA71(서열번호 1093); 2HFA60(서열번호 1094); 2HFA65(서열번호 1095); 2HFA49(서열번호 1096); 2HFA57(서열번호 1097); 2HFA23(서열번호 1098); 2HFA36(서열번호 1099); 2HFA14(서열번호 1100); 2HFA43(서열번호 1101); 및 2HFA50(서열번호 1102).
- [0628] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHH; 서열번호 393)이 없는 서열번호 1062 내지 1102(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0629] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 394)가 없는 서열번호 1062 내지 1102(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0630] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 1062 내지 1102(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0631] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAYPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 395)이 없는 서열번호 1062 내지 1102(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0632] 제한이 아닌 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 인간 VHH FAP 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 2HFA44(서열번호 1103); 2HFA52(서열번호 1104); 2HFA11(서열번호 1105); 2HFA4(서열번호 1106); 2HFA46(서열번호 1107); 2HFA10(서열번호 1108); 2HFA38(서열번호 1109); 2HFA20(서열번호 1110); 2HFA5(서열번호 1111); 2HFA19(서열번호 1112); 2HFA2(서열번호 1113); 2HFA41(서열번호 1114); 2HFA42(서열번호 1115); 2HFA12(서열번호 1116); 2HFA24(서열번호 1117); 2HFA67(서열번호 1118); 2HFA29(서열번호 1119); 2HFA51(서열번호 1120); 2HFA63(서열번호 1121); 2HFA62(서열번호 1122); 2HFA26(서열번호 1123); 2HFA25(서열번호 1124); 2HFA1(서열번호 1125); 2HFA3(서열번호 1126); 2HFA7(서열번호 1127); 2HFA31(서열번호 1128); 2HFA6(서열번호 1129); 2HFA53(서열번호 1130); 2HFA9(서열번호 1131); 2HFA73(서열번호 1132); 2HFA55(서열번호 1133); 2HFA71(서열번호 1134); 2HFA60(서열번호 1135); 2HFA65(서열번호 1136); 2HFA49(서열번호 1137); 2HFA57(서열번호 1138); 2HFA23(서열번호 1139); 2HFA36(서열번호 1140); 2HFA14(서열번호 1141); 2HFA43(서열번호 1142); 및 2HFA50(서열번호 1143).
- [0633] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇄를 포함하는 VHH인 결합체를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치된 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다.
- [0634] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 적어도 하나의 FR1, FR2, FR3 및 FR4 서열을 포함하는 가변 영역을 갖는 VHH를 포함한다.
- [0635] 일부 실시형태에서, 인간 FAP 표적화 모이어티는 서열번호 1144 내지 1172로부터 선택된 CDR1 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 FAP 표적화 모이어티는 서열번호 1173 내지 1201로부터 선택된 CDR2 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 FAP 표적화 모이어티는 서열번호 1202 내지 1232로부터 선택된 CDR3 서열을 포함한다.
- [0636] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 선택된 임의의 FAP 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 선택된 임의의 FAP 아미노

산 서열과 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%의 동일성을 갖는다.

[0637] 각종 예시적인 실시형태에서, 류린 FAP 표적화 모이어티는 시브로투주맙(sibrotuzumab)의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는다.

[0638] 일부 실시형태에서, 본 기술은 본 명세서에 기재된 바와 같은 FAP 표적화 모이어티의 임의의 자연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.

[0639] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 FAP 서열 중 임의의 하나와 적어도 60% 동일한 서열을 포함한다. 예를 들어, FAP 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 FAP 서열 중 임의의 하나와 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한 서열(예를 들어, 본 명세서에 개시된 FAP 서열 중 임의의 하나와 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는 약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성)을 포함할 수 있다.

[0640] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 관련하여 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 관련하여 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개 또는 10개 또는 15개 또는 20개의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0641] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.

[0642] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5)쇄 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0643] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은 α-나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.

[0644] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의 상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.

[0645] 일부 실시형태에서, 치환은 비-전통적인 아미노산을 포함한다. 예시적인 비-전통적인 아미노산은 셀레노시스테인, 피롤라이신, N-폼일메티오닌 β-알라닌, GABA 및 δ-아미노레볼린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산, α-아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, γ-Abu, ε-Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테산, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β-알라닌, 플루오로-아미노산, 디자이너 아미노산, 에컨대, β 메틸 아미노산, C α-메틸 아미노산, N α-메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체를 일반적으로 포함하지만 이들로 제한되

지 않는다.

- [0646] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 FAP 표적화 모이어티의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역)에 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 표적화 모이어티의 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, FR1, FR2, FR3 또는 FR4 영역)에 존재한다.
- [0647] 아미노산 서열의 변형은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대, 부위-지시된 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.
- [0648] 일부 실시형태에서, 돌연변이는 FAP에 특이적으로 결합하는 FAP 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 FAP에 특이적으로 결합하는 본 발명의 FAP 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않고, FAP를 기능적으로 조절하지(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 중화시키지) 않는다.
- [0649] 일부 실시형태에서, 인간 FAP의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 대한 본 기술의 FAP 표적화 모이어티의 결합 친화도는 평형 해리 상수(KD)에 의해서 기재될 수 있다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 약 1 μ M, 약 900nM, 약 800nM, 약 700nM, 약 600nM, 약 500nM, 약 400nM, 약 300nM, 약 200nM, 약 100nM, 약 90nM, 약 80nM, 약 70nM, 약 60nM, 약 50nM, 약 40nM, 약 30nM, 약 20nM, 약 10nM 또는 약 5nM 또는 약 1nM 미만의 K_D로 인간 FAP의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 결합한다.
- [0650] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, FAP에 결합하지만 이를 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않는다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 항원을 단순히 표적화하지만, 항원이 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 저해, 감소 또는 중화)하지 않는다. 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 생물학적 활성도에 중요한 항원 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.
- [0651] 기능을 상당히 조절하지 않는 이러한 결합은 본 기술의 FAP 표적화 모이어티가 효과기 항원을 통해 필요한 부위에 활성 면역 세포를 직접 또는 간접적으로 동원하는데 사용되는 방법을 포함하는 본 발명의 다양한 실시형태에서 용도가 발견된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 종양을 감소시키거나 제거하는 방법에서 종양 세포에 FAP를 통해서 수지상 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는데 사용될 수 있다(예를 들어, FAP 표적화 모이어티는 항-FAP 항원 인식 도메인을 갖는 결합체 및 종양 항원 또는 수용체에 대해 지향되는 인식 도메인(예를 들어, 항원 인식 도메인)을 갖는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다). 이러한 실시형태에서, 수지상 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하지만 FAP 활성도를 기능적으로 조절 또는 중화시키지 않는 것이 바람직하다. 이러한 실시형태에서, FAP 신호전달은 종양 감소 또는 제거 효과의 중요한 부분이다.
- [0652] 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 수지상 세포에 의한 항원-제시를 향상시킨다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, FAP 표적화 모이어티는 FAP를 통해서 수지상 세포를 종양 세포에 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는데, 여기서 종양 항원은 후속으로 흡수되고, 강력한 체액 및 세포독성 T 세포 반응을 위해서 수지상 세포 상에 제시된다.
- [0653] 다른 실시형태에서 (예를 들어, 암, 자가면역 또는 신경변성 질환과 관련하여), FAP 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, FAP에 결합하고, 이것을 중화시키는 결합체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 FAP 신호전달 또는 발현을 저해 또는 감소시켜서, 예를 들어, 면역 반응의 감소를 유발할 수 있다.
- [0654] XCR1 표적화 모이어티
- [0655] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 XCR1에 특이적으로 결합할 수 있는 XCR1 표적화 모이어티이다. 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 XCR1을 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않으면서 XCR1에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제이다. XCR1은 G 단백질-커플드 수용체 슈퍼패밀리에 속하는 케모카인 수용체이다. 이러한 패밀리의 구성원은 7개의 막관통 도메인 및 다수의 보존된 아미노산을 특

징으로 한다. XCR1은 RBS11 및 MIP1-알파/RANTES 수용체와 가장 밀접하게 관련된다. XCR1은 세포내 칼슘 이온 수준을 증가시킴으로써 신호를 전달한다. XCR1은 XCL1 및 XCL2(또는 림포타틴(lymphotactin)-1 및 -2)에 대한 수용체이다.

[0656] 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 XCR1에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 XCR1에 존재하는 1종 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 선형 에피토프는 XCR1에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 XCR1에 존재하는 1종 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특정부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속될 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.

[0657] 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 인간 XCR1의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 단량체, 이량체, 이종이량체, 다량체 및 연관 형태를 포함하는, 인간 XCR1의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 XCR1의 단량체 형태에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 XCR1의 이량체 형태에 결합한다. 추가 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 단량체 또는 이량체일 수 있는 XCR1의 글리코실화된 형태에 결합한다.

[0658] 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 인간 XCR1 상에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, 인간 XCR1은 서열번호 1233의 아미노산 서열을 포함한다.

[0659] 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 항원 인식 도메인, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0660] 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷을 포함한다. 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 예를 들어, 비제한적으로 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 제조중 중쇄 만의 항체(VHH), 단일 쇠 항체(scFv), 상어 중쇄 만의 항체(VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질, 노트), 다펩; 테트라넥틴; 아피바디; 아피머; 트랜스바디; 안티칼린; 아드넥틴; 알파바디; 이환식 펩타이드; 아필린; 마이크로바디; 펩타이드 압타머; 알터라제; 가소성 항체; 필로머; 스트라도바디; 맥시바디; 예비바디; 피노머, 아르마딜로 반복 단백질, 쿠니츠 도메인, 아비머, 아트리머, 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맵, 트로이바디; 펩바디; 박시바디, 유니바디; 듀오바디, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자 또는 작은(예를 들어, 합성 또는 자연) 분자를 포함한다(또한 문헌[Storz MAbs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참조).

[0661] 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH를 포함한다. VHH는 예를 들어, VHH 항체를 생산하는 유기체, 예컨대, 낙타, 상어로부터의 유래될 수 있거나, VHH는 설계된 VHH일 수 있다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쇄가 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(V_HH) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 VHH를 포함한다.

[0662] 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇠를 포함하는 VHH를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치한 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다.

[0663] 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다. 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 적어도 하나의 FR1, FR2, FR3 및 FR4 서열을 포함하는 가변 영역을 갖는 VHH를 포함한다.

[0664] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 XCR1 표적화 모이어티의 임의의 자연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을

고려한다. 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.

- [0665] 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 XCR1 서열 중 임의의 하나와 적어도 60% 동일한 서열을 포함한다. 예를 들어, XCR1 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 XCR1 서열 중 임의의 하나와 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한 서열(예를 들어, 본 명세서에 개시된 XCR1 서열 중 임의의 하나와 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는 약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성)을 포함할 수 있다.
- [0666] 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 관련하여 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 관련하여 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개 또는 10개 또는 15개 또는 20개의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0667] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.
- [0668] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 쇠 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0669] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은 α-나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.
- [0670] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의 상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.
- [0671] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예시적인 비-전통적인 아미노산은 셀레노시스테인, 피롤라이신, N-폼일메티오닌 β-알라닌, GABA 및 δ-아미노레불린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산, α-아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, γ-Abu, ε-Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β-알라닌, 플루오로-아미노산, 디자이너 아미노산, 예컨대, β 메틸 아미노산, C α-메틸 아미노산, N α-메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체를 일반적으로 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0672] 각종 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 표적화 모이어티의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역) 내에 존재할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산 변경은 표적화 모이어티의 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, FR1, FR2, FR3 또는 FR4 영역) 내에 존재할 수 있다.
- [0673] 아미노산 서열의 변형은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대, 부위-지시된 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A

Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.

- [0674] 각종 실시형태에서, 돌연변이는 XCR1에 특이적으로 결합하는 XCR1 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 XCR1을 기능적으로 조절(예컨대, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않으면서 XCR1에 특이적으로 결합하는 XCR1 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다.
- [0675] 각종 실시형태에서, 인간 XCR1의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 대한 XCR1 표적화 모이어티의 결합 친화도는 평형 해리 상수 (K_D)에 의해서 기재될 수 있다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 약 1 μ M, 약 900nM, 약 800nM, 약 700nM, 약 600nM, 약 500nM, 약 400nM, 약 300nM, 약 200nM, 약 100nM, 약 90nM, 약 80nM, 약 70nM, 약 60nM, 약 50nM, 약 40nM, 약 30nM, 약 20nM, 약 10nM 또는 약 5nM 또는 약 1nM 미만의 K_D 로 인간 XCR1의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 결합한다.
- [0676] 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, XCR1에 결합하지만 이를 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않는다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 항원을 단순히 표적화하지만, 항원이 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 저해, 감소 또는 중화)하지 않는다. 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 생물학적 활성도에 중요한 항원 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.
- [0677] 기능을 상당히 조절하지 않는 이러한 결합은 XCR1 표적화 모이어티가 효과기 항원을 통해 필요한 부위에 활성 면역 세포를 직접 또는 간접적으로 동원하는데 사용되는 방법을 포함하는 본 발명의 다양한 실시형태에서 용도가 발견된다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 종양을 감소시키거나 제거하는 방법에서 종양 세포에 XCR1을 통해서 수지상 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는데 사용될 수 있다(예를 들어, XCR1 표적화 모이어티는 항-XCR1 항원 인식 도메인을 갖는 결합체 및 종양 항원 또는 수용체에 대해 지향되는 인식 도메인(예를 들어, 항원 인식 도메인)을 갖는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다). 이러한 실시형태에서, 수지상 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하지만 XCR1 활성도를 기능적으로 조절 또는 중화시키지 않는 것이 바람직하다. 이들 실시형태에서, XCR1 신호전달은 종양 감소 또는 제거 효과의 중요한 부분이다.
- [0678] 일부 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 수지상 세포에 의한 항원-제시를 향상시킨다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, XCR1 표적화 모이어티는 XCR1을 통해서 수지상 세포를 종양 세포에 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는데, 여기서 종양 항원은 후속으로 흡수되고, 강력한 체액 및 세포독성 T 세포 반응을 위해서 수지상 세포 상에 제시된다.
- [0679] 다른 실시형태에서 (예를 들어, 자가면역 또는 신경변성 질환과 관련하여), XCR1 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, XCR1에 결합하고, 이것을 중화시키는 결합체를 포함한다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 방법은 XCR1 신호전달 또는 발현을 저해 또는 감소시켜서, 예를 들어, 면역 반응의 감소를 유발할 수 있다.
- [0680] 비세포 구조 표적화 모이어티
- [0681] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티의 표적(예를 들어, 항원 또는 수용체)은 비세포 구조의 부분이다. 일부 실시형태에서, 항원 또는 수용체는 무손상 세포 또는 세포 구조의 통합 성분이 아니다. 일부 실시형태에서, 항원 또는 수용체는 세포의 항원 또는 수용체이다. 일부 실시형태에서, 표적은 DNA 또는 RNA, 예를 들어, 괴사성 종양 세포로부터 방출된 DNA 또는 콜레스테롤과 같은 세포의 침착물을 포함하는, 핵산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 비-단백질성, 비-세포 마커이다.
- [0682] 일부 실시형태에서, 관심대상 표적(예를 들어, 항원, 수용체)은 기질 또는 세포의 매트릭스(ECM) 또는 이와 연관된 마커의 비-세포 성분의 일부이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 기질은 조직 또는 기관의 연결성 및 지지성 프레임워크를 지칭한다. 기질은 세포의 매트릭스(ECM) 및 세포의 분자와 함께 세포의 컴파일(compilation), 예컨대, 섬유아세포/근섬유아세포, 신경교, 상피, 지방, 면역, 혈관, 평활근 및 면역 세포를 포함할 수 있다. 각종 실시형태에서, 관심대상 표적(예를 들어, 항원, 수용체)은 기질의 비-세포 성분의 일부, 예컨대, 세포의 매트릭스 및 세포의 분자이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, ECM은 모든 조직 및 기관내에 존재

하는 비-세포 성분을 지칭한다. ECM은 비제한적으로 단백질, 당단백질, 프로테오글리칸, 및 다당류를 포함하는 생화학적으로 구별되는 성분의 큰 수집물로 구성된다. ECM의 이러한 성분은 일반적으로 인접한 세포에 의해 생산되고, 배출작용(exocytosis)을 통해 ECM 내로 분비된다. 일단 분비되면, ECM 성분은 보통 응집하여 거대분자의 복잡한 네트워크를 형성한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 ECM의 임의의 성분 상에 위치된 표적(예를 들어, 항원 또는 수용체 또는 비-단백질성 분자)을 인식하는 표적화 모이어티를 포함한다. ECM의 예시적인 성분은 비제한적으로 프로테오글리칸, 비-프로테오글리칸 다당류, 섬유, 및 다른 ECM 단백질 또는 ECM 비-단백질, 예컨대, 다당류 및/또는 지질 또는 ECM 관련된 분자(예를 들어, 단백질 또는 비-단백질, 예컨대, 다당류, 핵산 및/또는 지질)을 포함한다.

[0683] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 ECM 프로테오글리칸 상의 표적(예를 들어, 항원, 수용체)을 인식한다. 프로테오글리칸은 글리코실화된 단백질이다. 기본적인 프로테오글리칸 단위는 하나 이상의 공유결합으로 부착된 글리코사미노글리칸(GAG) 쇄를 보유한 코어 단백질(core protein)을 포함한다. 프로테오글리칸은 양으로 하전된 나트륨 이온(Na⁺)을 끌어들이는 순음성 전하(net negative charge)를 가지며 이는 삼투압을 통해 물 분자를 끌어들이며, ECM 및 수화된 잔류 세포를 유지시킨다. 프로테오글리칸은 또한 ECM 내에서 성장 인자를 트랩(trap) 및 저장하는 것을 도울 수 있다. 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 의해 표적화될 수 있는 예시적인 프로테오글리칸은 헤파린 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 및 케라틴 설페이트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 하이알루론산과 같은 비-프로테오글리칸 다당류에서 표적(예를 들어, 항원, 수용체)을 인식한다.

[0684] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 ECM 섬유 상의 표적(예를 들어, 항원, 수용체)을 인식한다. ECM 섬유는 콜라겐 섬유 및 엘라스틴 섬유를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 콜라겐 또는 콜라겐 섬유 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 콜라겐은 ECM에서 가장 풍부한 단백질이다. 콜라겐은 원섬유성 단백질로서 ECM 내에 존재하며 잔류 세포에 구조적 지지체를 제공한다. 하나 이상의 실시형태에서 표적화 모이어티는 비제한적으로, 원섬유성 콜라겐(타입 I, II, III, V, XI), 파시트(facit) 콜라겐(타입 IX, XII, XIV), 단쇄 콜라겐(타입 VIII, X), 기저막 콜라겐(타입 IV), 및/또는 콜라겐 타입 VI, VII 또는 XIII을 포함하는 ECM 내에 존재하는 다양한 유형의 콜라겐을 인식하고, 이에 결합한다. 엘라스틴 섬유는 조직에 탄성을 제공함으로써 필요한 경우 이들이 신장된 후 이들의 본래 상태로 되돌아오도록 한다. 일부 실시형태에서, 표적 모이어티는 엘라스틴 또는 엘라스틴 섬유 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다.

[0685] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 비제한적으로 테나신(tenascin), 피브로넥틴, 피브린, 라미닌 또는 니도겐/엔타틴을 포함하는 1종 이상의 ECM 단백질을 인식한다.

[0686] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 테나신을 인식하고, 이에 결합한다. 당단백질의 테나신(TN) 패밀리는 적어도 4개의 구성원인, 테나신-C, 테나신-R, 테나신-X, 및 테나신-W를 포함한다. 테나신 단백질의 주요 구조는 동일한 연속적인 서열 내에 정돈된 몇몇 일반적인 모티프를 포함한다: 아미노-말단 헵타드 반복부(heptad repeat), 상피 성장 인자(EGF)-유사 반복부, 피브로넥틴 타입 III 도메인 반복부 및 카복실-말단 피브리노겐-유사 구형 도메인. 각각의 단백질 구성원은 EGF-유사 및 피브로넥틴 타입 III 반복부의 수 및 특성에 있어서 전형적인 변이와 연관된다. 아이소폼 변이체는 또한 테나신-C와 관련하여 특별하게 존재한다. 테나신-C의 27개 초과 스플라이스 변이체 및/또는 아이소폼은 공지되어 있다. 특별한 실시형태에서, 표적화 모이어티는 테나신-CA1을 인식하고 이에 결합한다. 유사하게, 테나신-R은 또한 다양한 스플라이스 변이체 및 아이소폼을 갖는다. 테나신-R은 일반적으로 이량체 또는 삼량체로서 존재한다. 테나신-X는 테나신 패밀리의 가장 큰 구성원이고, 삼량체로서 존재하는 것으로 공지되어 있다. 테나신-W는 삼량체로서 존재한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 테나신 단백질 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 테나신 단백질의 단량체 및/또는 이량체 및/또는 삼량체 및/또는 육량체 형태를 인식한다.

[0687] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 테나신-CA1을 인식한다.

[0688] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브로넥틴을 인식하고, 이에 결합한다. 피브로넥틴은 세포를 ECM 상의 콜라겐 섬유와 연결시켜, 세포가 ECM을 통해 이동하도록 하는 당단백질이다. 인테그린에 대한 결합시, 피브로넥틴은 접하지 않아서 기능성 이량체를 형성한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브로넥틴의 단량체 및/또는 이량체 형태를 인식한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브로넥틴 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브로넥틴 세포외 도메인 A(EDA) 또는 피브로넥틴 세포외 도메인 B(EDB)를 인식한다. 상승된 수준의 EDA는 건선, 류마티스 관절염, 당뇨병, 및 암을 포함하는 다양한 질환 및 장애와 관련되어 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 EDA 아이소폼을 함유하는 피브로넥틴

을 인식하며 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암 세포를 포함하는 질환이 있는 세포에 대해 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 EDB 아이소폼을 함유하는 피브로넥틴을 인식한다. 각종 실시형태에서, 이러한 표적화 모이어티는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 종양 신생혈관형성을 포함하는 종양 세포에 대해 표적화하기 위해 이용될 수 있다.

[0689] 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브린을 인식하고 이에 결합한다. 피브린은 ECM의 매트릭스 네트워크에서 흔히 발견되는 다른 단백질 물질이다. 피브린은 피브리노겐이 중합되도록 하는 피브리노겐 상의 프로테아제 트롬빈의 작용에 의해 형성된다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브린 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브린의 단량체 형태뿐만 아니라 중합된 형태를 인식한다.

[0690] 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 라미닌을 인식하고 이에 결합한다. 라미닌은 기본 라미나의 주요 성분이며, 이는 세포 및 기관에 대한 단백질 네트워크 기초이다. 라미닌은 α -쇄, β -쇄, 및 γ -쇄를 함유하는 이중삼량체 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 라미닌 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 라미닌의 단량체, 이량체 형태뿐만 아니라 삼량체 형태를 인식한다.

[0691] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 니도겐 또는 엔타틴을 인식하여 이에 결합한다. 니도겐/엔타틴은 고도로 보존된, 설페이트화된 당단백질의 패밀리아. 이들은 기저막의 주요 구조적 성분을 구성하며 기저막에서 라미닌 및 콜라겐 IV 네트워크와 연결되도록 기능한다. 이러한 패밀리의 구성원은 니도겐-1 및 니도겐-2를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 표적화 모이어티는 니도겐-1 및/또는 니도겐-2 상의 에피토프를 인식한다.

[0692] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 임의의 표적에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 단백질 상에 존재하는 하나 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 선형 에피토프는 단백질 상에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 단백질 상에 존재하는 하나 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특징부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.

[0693] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 표적 중 임의의 것의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 임의의 형태의 단백질, 예를 들어, 단량체, 이량체, 삼량체, 사량체, 이중이량체, 다량체 및 회합된 형태에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 단백질의 임의의 번역후 변형된 형태, 예를 들어, 글리코실화되고/되거나 인산화된 형태에 결합할 수 있다.

[0694] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 세포외 분자, 예를 들어, DNA를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 DNA를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, DNA는 피사성 또는 세포자멸사성 종양 세포 또는 다른 질환이 있는 세포로부터의 세포외 공간으로 이동한다.

[0695] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 죽상경화성 플라크(atherosclerotic plaque)와 관련된 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 2개 유형의 죽상경화성 플라크가 공지되어 있다. 피브로-지질(피브로-지방) 플라크는 동맥의 내막 아래의 지질-함유 세포(lipid-laden cell)의 축적을 특징으로 한다. 내피 아래에는 플라크의 죽상경화성 코어를 덮는 섬유성 캡(fibrous cap)이 존재한다. 코어는 상승된 조직 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스터 함량, 피브린, 프로테오글리칸, 콜라겐, 엘라스틴 및 세포 부스러기를 갖는 지질-함유 세포(대식세포 및 평활근 세포)를 포함한다. 발달한 플라크에서, 플라크의 중심 코어는 일반적으로 세포외 콜레스테롤 침착물(죽은 세포로부터 방출됨)을 포함하며, 이는 빈, 바늘-유사 틈(needle-like cleft)을 갖는 콜레스테롤 결정의 부위를 형성한다. 플라크의 주변에는 보다 젊은 발포성 세포(foamy cell) 및 모세관이 존재한다. 섬유성 플라크는 또한 동맥의 벽 내에 내막 아래에 국지화되어 벽의 비후화 및 확장 및 때때로 근육층의 일부 위축과 함께 관강의 반점이 많은 국지화된 좁아짐을 초래한다. 섬유성 플라크는 콜라겐 섬유(호산구성), 갈슘(친체마톡실린성(hematoxylinophilic)) 및 지질-함유 세포의 침전물을 함유한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 이러한 플라크의 하나 이상의 비-세포 성분, 예를 들어, 피브린, 프로테오글리칸, 콜라겐, 엘라스틴, 세포 부스러기, 및 갈슘 또는 기타 무기물 침착물 또는 침전물을 인식하여 이에 결합한다. 일부 실시형태에서, 세포 부스러기는 죽은 세포로부터 방출된 핵산, 예컨대, DNA 또는 RNA이다.

- [0696] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 신경변성 질환과 연관된 뇌 플라크 내에서 발견되는 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 알츠하이머병을 갖는 환자의 뇌에서 발견된 아밀로이드 플라크 내에 위치하는 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하여 이에 결합한다. 예를 들어, 표적화 모이어티는 아밀로이드 플라크의 주요 성분인, 펩타이드 아밀로이드 베타를 인식하여 이에 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 헌팅턴병을 갖는 환자에서 발견된 뇌 플라크 내에 위치한 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하여 이에 결합한다. 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 다른 신경변성 또는 근골격 질환, 예를 들어, 루이소체 치매(Lewy body dementia) 및 봉입체 근염(inclusion body myositis)과 관련된 플라크에서 발견된 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하여 이에 결합한다.
- [0697] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체일 수 있다.
- [0698] CD3 표적화 모이어티
- [0699] 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포에서 발현되는 CD3에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CD3 폴리펩타이드에 선택적으로 결합하는 하나 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CD3 폴리펩타이드에 선택적으로 결합하는 1종 이상의 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 포함한다.
- [0700] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-CD3 항체 무로모나브(muromonab)-CD3(Orthoclone OKT3이라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 무로모나브-CD3은 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 4,361,549 및 문헌[Wilde *et al.* (1996) 51:865-894]에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 무로모나브-CD3 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1234의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 1235의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0701] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-CD3 항체 오텔릭시주맙(otelixizumab) 또는 이의 단편을 포함한다. 오텔릭시주맙은 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 공개 20160000916 및 문헌[Chatenoud *et al.* (2012) 9:372-381]에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 오텔릭시주맙 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1236의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 1237의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0702] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-CD3 항체 테플리주맙(teplizumab)(AKA MGA031 및 hOKT3γ1(Ala-Ala)) 또는 이의 단편을 포함한다. 테플리주맙은 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Chatenoud *et al.* (2012) 9:372-381]에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 테플리주맙 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1238의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 1239의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0703] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-CD3 항체 비실리주맙(비실리주맙)(AKA Nuvion®; HuM291)또는 이의 단편을 포함한다. 비실리주맙은 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 U.S. 5,834,597 및 WO2004052397, 및 문헌[Cole *et al.*, Transplantation (1999) 68:563-571]에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 비실리주맙 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1240의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 1241의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0704] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-CD3 항체 포랄루맙(foralumab)(NI-0401이라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 US20140193399, US 7,728,114, US20100183554 및 US 8,551,478에 개시된 항-CD3 항체 중 임의의 하나를 포함한다.
- [0705] 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 사용하기 위한 항-CD3 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US 7,728,114의 서열번호 2 및 6(각각 서열번호 1242 및 1243)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 US 7,728,114의 서열번호 4 및 8(서열번호 1244 및 1245)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0706] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 US 7,728,114의 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및

US 7,728,114의 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 US2016/0168247에 개시된 바와 같은 항-CD3 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US2016/0168247의 서열번호 6 내지 9(각각 서열번호 1246 내지 1249)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US2016/0168247의 서열번호 10 내지 12(각각 서열번호 1250 내지 1252)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0707] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 US2015/0175699에 개시된 바와 같은 항-CD3 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US2015/0175699의 서열번호 9(서열번호 1253)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US2015/0175699의 서열번호 10(서열번호 1254)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0708] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 US 8,784,821에 개시된 바와 같은 항-CD3 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US 8,784,821의 서열번호 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98 및 114(각각 서열번호 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261 및 1262)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US 8,784,821의 서열번호 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106 및 122(각각 서열번호 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269 및 1270)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0709] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 US20150118252에 개시된 항-CD3 결합 단백질 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US20150118252의 서열번호 6 및 86(각각 서열번호 1271 및 1272)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US2015/0175699의 서열번호 3(서열번호 1273)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0710] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 US2016/0039934에 개시된 항-CD3 결합 단백질 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US2016/0039934의 서열번호 6 내지 9(서열번호 1274 내지 1277)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US2016/0039934의 서열번호 1-4(서열번호 1278 내지 1281)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0711] 각종 실시형태에서, 본 발명의 표적화 모이어티는, 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 것과 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한(예를 들어, 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 것과 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는 약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성) CD3을 표적으로 하는 서열을 포함할 수 있다.

[0712] 각종 실시형태에서, 본 발명의 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 바와 같은 CD3을 표적으로 하는 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 상보성 결정 영역(CDR), 및 프레임워크 영역 서열의 임의의 조합물을 포함할 수 있다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 표적화 모이어티는 X35-3, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F1 11-409, CLB-T3.4.2, TR-66, WT32, SPv-T3b, 11D8, XIII-141, XIII-46, XIII-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, OKT3D, M-T301, SMC2, WT31 및 F101.01을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 CD3-특이적 항체의 임의의 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 상보성 결정 영역(CDR), 및 프레임워크 영역 서열을 포함할 수 있다. 이들 CD3-특이적 항체는 당업계에 널리 공지되어 있고, 특히 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Tunnacliffe (1989), Int. Immunol. 1, 546-550]에 기재되어 있다.

- [0713] CD3에 선택적으로 결합하거나 이를 표적으로 하는 추가 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 융합 단백질은 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 공개 2016/0000916, 미국 특허 4,361,549, 5,834,597, 6,491,916, 6,406,696, 6,143,297, 6,750,325 및 국제 공개 WO 2004/052397에 개시되어 있다.
- [0714] CD20 표적화 모이어티
- [0715] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제이다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 CD20을 중화시키지 않으면서 CD20에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제이다. CD20은 막-스패닝 4-A(membrane-spanning 4-A: MS4A) 패밀리의 비-글리코실화된 구성원이다. 그것은 마우스 및 인간 둘 다에서 B 세포 특이적 분화 항원으로서 기능한다. 특히, 인간 CD20 cDNA는 4개의 소수성 막-스패닝 도메인, 2개의 세포외 루프 및 세포내 N- 및 C-말단 영역으로 이루어진 막관통 단백질을 암호화한다.
- [0716] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 CD20에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 CD20에 존재하는 1종 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 선형 에피토프는 CD20에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 CD20에 존재하는 1종 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특징부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.
- [0717] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 인간 CD20(예를 들어, 인간 CD20)의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 단량체, 이량체, 삼량체, 사량체, 이종이량체, 다량체 및 회합된 형태를 비롯한, CD20(예를 들어, 인간 CD20)의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 CD20의 단량체 형태에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 CD20의 이량체 형태에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 CD20의 사량체 형태에 결합한다. 추가 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 단량체, 이량체 또는 사량체일 수 있는 CD20의 포스포릴화된 형태에 결합한다.
- [0718] 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 인간 CD20에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 인간 CD20은 서열번호 1346의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0719] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 항원 인식 도메인, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체를 갖는 표적화 모이어티를 포함한다.
- [0720] 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷인 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 예를 들어, 비제한적으로 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄만의 항체(VHH), 단일 쇠 항체(scFv), 상어 중쇄만의 항체(VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질, 노트인), 다관; 테트라넥틴; 아피바디; 아피머; 트랜스바디; 안티칼린; 아드넥틴; 아필린; 마이크로바디; 펩타이드 압타머; 알터라제; 가소성 항체; 필로머; 스트라도바디; 맥시바디; 에비바디; 피노머, 아르마딜로 반복 단백질, 쿠니츠 도메인, 아비머, 아트리머, 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맵, 트로이바디; 펩바디; 박시바디, 유니바디; 듀오바디, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 펩타이드 모방 분자 또는 작은(예를 들어, 합성 또는 자연) 분자인 표적화 모이어티를 포함한다(또한 문헌[Storz MAbs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참조).
- [0721] 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH인 표적화 모이어티를 포함한다. VHH는 예를 들어, VHH 항체를 생산하는 유기체, 예컨대, 낙타, 상어로부터의 유래될 수 있거나, VHH는 설계된 VHH일 수 있다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쟁이 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일

가변 도메인(V_HH) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다. VHH는 NANOBODIES의 상표명으로 상업적으로 입수 가능하다. 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 나노바디를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 단일 도메인 항체는 면역글로불린 단일 가변 도메인 또는 ISVD이다.

- [0722] 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇄를 포함하는 VHH인 표적화 모이어티를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치된 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다.
- [0723] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다.
- [0724] 일부 실시형태에서, CDR1 서열은 서열번호 1347 내지 1366으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, CDR2 서열은 서열번호 1367 내지 1383으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, CDR3 서열은 서열번호 1384 내지 1396으로부터 선택된다.
- [0725] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1347의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1367의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1384의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0726] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1347의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1368의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1384의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0727] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1348의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1367의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1384의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0728] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1349의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1367의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1384의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0729] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1350의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1369의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1385의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0730] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1351의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1370의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1386의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0731] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1352의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1371의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1387의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0732] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1353의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1371의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1388의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0733] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1354의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1372의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1389의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0734] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1355의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1373의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1390의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0735] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1355의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1374의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1390의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0736] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1355의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1375의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1390의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0737] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1356의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1374의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1390의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0738] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1357의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1391의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0739] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1358의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1377의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1392의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

- [0740] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1359의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1377의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1392의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0741] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1360의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1377의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1392의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0742] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1361의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1378의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1392의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0743] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1362의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1379의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1392의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0744] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1363의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1377의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1392의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0745] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1364의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1380의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1393의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0746] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1365의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1381의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1394의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0747] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1366의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1382의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1395의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0748] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 1366의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 1383의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 및 서열번호 1396의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0749] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 2HCD16(서열번호 1397); 2HCD22(서열번호 1398); 2HCD35(서열번호 1399); 2HCD42(서열번호 1400); 2HCD73(서열번호 1401); 2HCD81(서열번호 1402); R3CD105(서열번호 1403); R3CD18(서열번호 1404); R3CD7(서열번호 1405); 2HCD25(서열번호 1406); 2HCD78(서열번호 1407); 2HCD17(서열번호 1408); 2HCD40(서열번호 1409); 2HCD88(서열번호 1410); 2HCD59(서열번호 1411); 2HCD68(서열번호 1412); 2HCD43(서열번호 1413); 2MC57(서열번호 1414); R2MUC70(서열번호 1415); R3MUC17(서열번호 1416); R3MUC56(서열번호 1417); R3MUC57(서열번호 1418); R3MUC58(서열번호 1419); R2MUC85(서열번호 1420); R3MUC66(서열번호 1421); R2MUC21(서열번호 1422); 2MC52(서열번호 1423); R3MUC22(서열번호 1424); R3MUC75(서열번호 1425); 2MC39(서열번호 1426); 2MC51(서열번호 1427); 2MC38(서열번호 1428); 2MC82(서열번호 1429); 2MC20(서열번호 1430); 2MC42(서열번호 1431); R2MUC36(서열번호 1432); R3MCD137(서열번호 1433); 또는 R3MCD22(서열번호 1434).
- [0750] 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHH; 서열번호 393)이 없는 서열번호 1397 내지 1434(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0751] 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 394)가 없는 서열번호 1397 내지 1434(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0752] 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 1397 내지 1434(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0753] 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커 및 HA 태그가 없는 서열번호 1397 내지 1434(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0754] 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAYPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 395)이 없는 서열번호 1397 내지 1434(상기에 제공됨)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0755] 각종 실시형태에서, 본 기술은 본 명세서에 기재된 바와 같은 CD20 표적화 모이어티의 임의의 자연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.
- [0756] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 상기에 개시된 CD20 서열 중 임의의 하나와 적어도 60% 동일한 서

열을 포함하는 표적화 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 상기에 개시된 CD20 서열 중 임의의 하나와 적어도 60% 동일한 서열 - 링커 서열, HA tag 및/또는 HIS₆ 태그를 포함한다. 예를 들어, CD20 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 CD20 서열 중 임의의 하나와 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한 서열(예를 들어, 본 명세서에 개시된 CD20 서열 중 임의의 하나와 약 60% 또는 약 61% 또는 약 62% 또는 약 63% 또는 약 64% 또는 약 65% 또는 약 66% 또는 약 67% 또는 약 68% 또는 약 69% 또는 약 70% 또는 약 71% 또는 약 72% 또는 약 73% 또는 약 74% 또는 약 75% 또는 약 76% 또는 약 77% 또는 약 78% 또는 약 79% 또는 약 80% 또는 약 81% 또는 약 82% 또는 약 83% 또는 약 84% 또는 약 85% 또는 약 86% 또는 약 87% 또는 약 88% 또는 약 89% 또는 약 90% 또는 약 91% 또는 약 92% 또는 약 93% 또는 약 94% 또는 약 95% 또는 약 96% 또는 약 97% 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성)을 포함할 수 있다.

[0757] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 상기에 개시된 CD20 서열 중 임의의 하나와 관련하여 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개 또는 10개 또는 15개 또는 20개의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0758] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.

[0759] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 껍 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0760] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타낸 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은 α-나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.

[0761] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타낸 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의 상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.

[0762] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산(예를 들어, 일반적으로 셀레노시스테인, 피롤라이신, N-폼일메티오닌 β-알라닌, GABA 및 δ-아미노레불린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산, α-아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, γ-Abu, ε-Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β-알라닌, 플루오로-아미노산, 디자인어 아미노산, 예컨대, β 메틸 아미노산, C α-메틸 아미노산, N α-메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체)을 포함할 수 있다.

[0763] 각종 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 표적화 모이어티의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역) 내에 존재할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산 변경은 표적화 모이어티의 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, FR1, FR2, FR3 또는 FR4 영역) 내에 존재할 수 있다.

[0764] 아미노산 서열의 변형은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대, 부위-지시된 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.

- [0765] 각종 실시형태에서, 돌연변이는 CD20에 특이적으로 결합하는 CD20 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 CD20을 중화시키지 않으면서 CD20에 특이적으로 결합하는 CD20 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다.
- [0766] 각종 실시형태에서, 인간 CD20의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 및/또는 사량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 및/또는 사량체 형태 포함)에 대한 CD20 표적화 모이어티의 결합 친화도는 평형 해리 상수(K_D)에 의해서 기재될 수 있다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 약 1 μ M, 약 900nM, 약 800nM, 약 700nM, 약 600nM, 약 500nM, 약 400nM, 약 300nM, 약 200nM, 약 100nM, 약 90nM, 약 80nM, 약 70nM, 약 60nM, 약 50nM, 약 40nM, 약 30nM, 약 20nM, 약 10nM 또는 약 5nM 또는 4.5nM 또는 약 1nM 미만의 K_D 로 인간 CD20의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 및/또는 사량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 및/또는 사량체 형태 포함)에 결합한다.
- [0767] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, CD20에 결합하지만, 이것을 기능적으로 조절하지 않는 표적화 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티의 표적화 모이어티는 항원을 단순히 표적화하지만, 항원이 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 기능적으로 조절(예를 들어, 실질적으로 저해, 감소 또는 중화)하지 않는다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 생물학적 활성도에 중요한 항원 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.
- [0768] 기능을 상당히 조절하지 않는 이러한 결합은 본 출원의 다양한 실시형태에서 용도가 발견된다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 CD20 양성 세포에 결합하고, 이러한 세포의 사멸을 유도한다. 일부 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 세포자멸사 또는 직접 세포 사멸, 보체-의존적 세포독성(CDC), 항체-의존적 세포 세포독성(ADCC) 및/또는 항체-의존적 세포 식세포작용(ADCP) 중 하나 이상에 의해서 매개되는 바와 같은 세포 사멸을 유도한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 CD20 표적화 모이어티는 결합 시 원형질막 내의 큰 지질 마이크로도메인 또는 '지질 래프트(lipid raft)'로의 CD20의 전좌를 유도할 수 있다. 이러한 클러스터링 과정은 보체의 활성화를 향상시키고, 강한 보체-의존적 세포독성(CDC)을 발휘한다. 다른 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 직접 세포 사멸을 유도한다. 대안적인 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티의 치료 효능은 B 세포 고갈에 좌우되지 않는다.
- [0769] 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 효과기 항원을 통해서 필요한 부위에 활성 면역 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 암 또는 종양을 감소시키거나 제거하는 방법에서 암 또는 종양 세포에 면역 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원하는데 사용될 수 있다(예를 들어, CD20 표적화 모이어티는 항-CD20 항원 인식 도메인 및 수지상 세포에서 발현되는 항원인 Clec9A에 대해서 지향되는 인식 도메인(예를 들어, 항원 인식 도메인)을 갖는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다). 이들 실시형태에서, CD20 신호전달은 암 감소 또는 제거 효과의 중요한 부분이다. 각종 실시형태에서, CD20 표적화 모이어티는 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포 및 자연 살해(NK) 세포를 동원할 수 있다.
- [0770] 이중특이적 및 다중특이적 표적화 모이어티 포맷
- [0771] 일부 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 개시된 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 (예를 들어, 시냅스를 만들기 위한) 2개의 상이한 세포 또는 (예를 들어, 보다 집약된 신호전달체 효과를 얻기 위해서) 동일한 세포를 표적으로 하는 표적화 모이어티를 갖는다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예를 들어, 표적 결합의 친화도를 증가시키기 위해서, 동일한 표적화 모이어티의 2개 이상의 카피(다가)를 갖는다.
- [0772] 각종 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 다중특이적이고, 즉, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2개 이상의 표적(예를 들어, 항원 또는 수용체 또는 에피토프)을 인식하고, 이에 결합하는 인식 도메인(예를 들어, 항원 인식 도메인)을 갖는 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 이러한 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 동일한 항원 또는 상이한 항원 또는 상이한 수용체 상의 2개 이상의 에피토프를 인식하고 이에 결합하는 인식 도메인을 갖는 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함할 수 있다. 각종 실시형태에서, 이러한 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 증가된 결합활성 및/또는 개선된 선택성과 같은 유리

한 특성을 나타낸다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2개의 표적화 모이어티를 포함하여, 이중특이적이며, 즉, 동일한 항원 또는 상이한 항원 또는 상이한 수용체 상의 2개의 에피토프에 결합하고, 이를 인식한다. 따라서, 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함하는 이러한 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 포함한다.

[0773] 각종 실시형태에서, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 유도체인 각각의 표적화 모이어티를 갖는 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 하나의 표적에 대한 항원 인식 도메인을 포함하는 적어도 하나의 VHH 및 중앙 항원 및/또는 면역 세포 마커에 대한 인식 도메인을 포함하는 하나의 항체 또는 항체 유도체를 포함한다.

[0774] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 상이한 항원 또는 수용체를 표적으로 하는 2개 이상의 표적화 모이어티를 가지며, 하나의 표적화 모이어티는 이의 항원 또는 수용체에 대해 약화될 수 있고, 예를 들어, 표적화 모이어티는 이의 항원 또는 수용체에 낮은 친화도 또는 결합활성으로 결합한다 (예를 들어, 다른 표적화 모이어티가 이의 항원 또는 수용체에 대해 갖는 친화도 또는 결합활성보다 낮은 친화도 또는 결합활성 포함, 예를 들어, 결합 친화도 사이의 차이는 약 10배 또는 25배 또는 50배 또는 100배 또는 300배 또는 500배 또는 1000배 또는 5000배일 수 있고; 예를 들어, 보다 낮은 친화도 또는 결합활성 표적화 모이어티는 이의 항원 또는 수용체에 중간- 내지 높은-nM 또는 낮은- 내지 중간-μM 범위의 K_D 로 결합할 수 있는 반면, 보다 높은 친화도 또는 결합활성 표적화 모이어티는 이의 항원 또는 수용체에 중간- 내지 높은-pM 또는 낮은-내지 중간-nM 범위의 K_D 로 결합할 수 있다). 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 다수의 항원 또는 수용체에 대해 지향되는 약화된 표적화 모이어티를 포함하고, 이는 관심대상 세포에 대한 표적화를 개선시키며(예를 들어, 다른 표적화 모이어티를 통해), 요법에 대해 표적화되지 않은 것(예를 들어, 이러한 실시형태에서 제공된 것보다 더 높은 친화도에서 다수의 항원 또는 수용체에 결합함으로써)을 포함하는, 다수 유형의 세포에 걸쳐 효과를 예방할 수 있다.

[0775] 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 작제될 수 있다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 9,067,991, 미국 특허 공개 20110262348 및 국제 특허 공개 WO 2004/041862 참조). 예시적인 실시형태에서, 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함하는 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Blattler et al., Biochemistry 24,1517-1524] 및 EP294703에 기재된 바와 같이 아미노산 잔기를 유기 유도체화제와 반응시킴으로써, 화학적 가교결합에 의해 작제할 수 있다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함하는 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 유전적 융합, 즉, 개별 표적화 모이어티의 폴리펩타이드를 포함하는 단일 폴리펩타이드를 작제함으로써 작제된다. 예를 들어, 제1 표적에 대한 항원 인식 도메인을 갖는 제1 VHH 및 예를 들어, 중앙 항원 또는 면역관문 저해제에 대한 인식 도메인을 갖는 제2의 항체 또는 항체 유도체를 암호화하는 단일의 폴리펩타이드 작제물이 형성될 수 있다. 2가 또는 다가 VHH 폴리펩타이드 작제물을 생산하는 방법은, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된, PCT 특허 출원 WO 96/34103에 개시되어 있다. 추가의 예시적인 실시형태에서, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 링커를 사용하여 작제될 수 있다. 예를 들어, 제1 표적에 대한 항원 인식 도메인을 갖는 제1 VHH의 카복시-말단은 예를 들어, 중앙 항원 또는 면역관문 저해제에 대한 인식 도메인을 갖는 제2의 항체 또는 항체 유도체의 아미노-말단에 연결될 수 있다(또는 그 역도 가능). 사용될 수 있는 예시적인 링커는 본 명세서에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 성분은 링커의 사용없이 서로 직접 연결되어 있다.

[0776] 각종 실시형태에서, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 표적(예를 들어, XCR1, Clec9A, FAP, PD-1, PD-L1, PD-L2, SIRP1α 또는 CD8) 및 하나 이상의 면역 세포에서 발견되는 하나 이상의 항원을 인식하여 이에 결합하며, 이것은 비제한적으로 거핵구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 단핵구, 대식 세포, 자연 세포, T 림프구(예를 들어, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 세포 T 세포), B 림프구, 형질 세포, 수지상 세포 또는 이의 하위세트를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 관심대상 항원에 특이적으로 결합하며 하나 이상의 면역 세포를 효과적으로 직접 또는 간접적으로 동원한다.

[0777] 각종 실시형태에서, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 표적(예를 들어, XCR1, Clec9A, FAP, PD-1, PD-L1, PD-L2, SIRP1α 또는 CD8) 및 중앙 세포에서 발견되는 하나 이상의 항원을 인식하고, 이에 결합한다. 이들 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 중앙 세포 또는 중앙 미세환경에 면역 세포를 직접 또는 간접적으로 동원할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 면역 세포, 예를 들어, 중앙 세포(예를 들어, CTL)를 사멸시키고/시키거나 억제할 수 있는 면역 세포를 작용 부위(예

컨대, 비제한적인 예의 방식으로, 종양 미세환경)에 직접적으로 또는 간접적으로 동원할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 강력한 체액성 및 세포독성 T 세포 반응의 유도를 위해서 수지상 세포에 의한 항원 제시(예를 들어, 종양 항원 제시)를 향상시킨다.

[0778] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 비세포 구조물에 결합하는 2개 이상의 표적화 모이어티를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 2개의 표적화 모이어티가 존재하고, 하나는 세포를 표적으로 하고, 나머지는 비세포 구조체를 표적으로 한다.

[0779] 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, NK 세포 또는 이들의 하위세트로부터 선택된 면역 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 중 하나 이상 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 중 하나 이상을 갖는다. 일 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) T 세포(효과기 T 세포를 포함하지만 이것으로 제한되지 않음)에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) B 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 수지상 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 대식세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) NK 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.

[0780] 비제한적인 예의 방식으로, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, CD8, SLAMF4, IL-2 R α , 4-1BB/TNFRSF9, IL-2 R β , ALCAM, B7-1, IL-4 R, B7-H3, BLAME/SLAMFS, CEACAM1, IL-6 R, CCR3, IL-7 R α , CCR4, CXCR1/IL-S RA, CCR5, CCR6, IL-10R α , CCR 7, IL-10 R β , CCRS, IL-12 R β 1, CCR9, IL-12 R β 2, CD2, IL-13 R α 1, IL-13, CD3, CD4, ILT2/CDS5j, ILT3/CDS5k, ILT4/CDS5d, ILT5/CDS5a, 루테그린 α 4/CD49d, CDS, 인테그린 α E/CD103, CD6, 인테그린 α M/CD 11 b, CDS, 인테그린 α X/CD11c, 인테그린 β 2/CD1S, KIR/CD15S, CD27/TNFRSF7, KIR2DL1, CD2S, KIR2DL3, CD30/TNFRSFS, KIR2DL4/CD15Sd, CD31/PECAM-1, KIR2DS4, CD40 리간드/TNFSF5, LAG-3, CD43, LAIR1, CD45, LAIR2, CDS3, 류크트라이엔 B4-R1, CDS4/SLAMF5, NCAM-L1, CD94, NKG2A, CD97, NKG2C, CD229/SLAMF3, NKG2D, CD2F-10/SLAMF9, NT-4, CD69, NTB-A/SLAMF6, 일반 γ χ /IL-2 R γ , 오스테오펀틴, CRACC/SLAMF7, PD-1, CRTAM, PSGL-1, CTLA-4, RANK/TNFRSF11A, CX3CR1, CX3CL1, L-셀렉틴, CXCR3, SIRP β 1, CXCR4, SLAM, CXCR6, TCCR/WSX-1, DNAM-1, 티모포이에틴, EMMPRIN/CD147, TIM-1, EphB6, TIM-2, Fas/TNFRSF6, TIM-3, Fas 리간드/TNFSF6, TIM-4, Fc γ RIII/CD16, TIM-6, TNFR1/TNFRSF1A, 그래놀라이신, TNF RIII/TNFRSF1B, TRAIL R1/TNFRSF10A, ICAM-1/CD54, TRAIL R2/TNFRSF10B, ICAM-2/CD102, TRAILR3/TNFRSF10C, IFN- γ R1, TRAILR4/TNFRSF10D, IFN- γ R2, TSLP, IL-1 R1 또는 TSLP R에 대한 표적화에 의해서 매개되는, T 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티; 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.

[0781] 비제한적인 예의 방식으로, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) T 세포에서 발현되는 면역관문 마커, 예를 들어, PD-1, CD28, CTLA4, ICOS, BTLA, KIR, LAG3, CD137, OX40, CD27, CD40L, TIM3, 및 A2aR 중 하나 이상에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.

[0782] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, CD8에 대한 표적화에 의해서 매개되는, T 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포 상의 CD8에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.

[0783] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, CD4에 대한 표적화에 의해서 매개되는, T 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질

복합체는 T 세포 상의 CD4에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.

- [0784] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, CD3, CXCR3, CCR4, CCR9, CD70, CD103 또는 1종 이상의 면역 면역관문 마커에 대한 표적화에 의해서 매개되는, T 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포 상의 CD3에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0785] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, PD-1에 대한 표적화에 의해서 매개되는, T 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0786] 비제한적인 예의 방식으로, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께 (i) 예를 들어, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD38, CD39, CD40, CD70, CD72, CD73, CD74, CDw75, CDw76, CD77, CD78, CD79a/b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD89, CD98, CD126, CD127, CDw130, CD138 또는 CDw150에 대한 표적화에 의해서 매개되는, B 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티; 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CD20에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0787] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, CD19, CD20 또는 CD70에 대한 표적화에 의해서 매개되는, B 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0788] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, CD20에 대한 표적화에 의해서 매개되는, B 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명은 B 세포 상의 CD20에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해서 지향되는 제2 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0789] 비제한적인 예의 방식으로, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, TIGIT, 2B4/SLAMF4, KIR2DS4, CD155/PVR, KIR3DL1, CD94, LMIR1/CD300A, CD69, LMIR2/CD300c, CRACC/SLAMF7, LMIR3/CD300LF, DNAM-1, LMIR5/CD300LB, Fc- 엡실론 RII, LMIR6/CD300LE, Fc- γ R1/CD64, MICA, Fc- γ RIIB/CD32b, MICB, Fc- γ RIIC/CD32c, MULT-1, Fc- γ RIIA/CD32a, Nectin-2/CD112, Fc- γ RIII/CD16, NKG2A, FcRH1/IRTA5, NKG2C, FcRH2/IRTA4, NKG2D, FcRH4/IRTA1, NKp30, FcRH5/IRTA2, NKp44, Fc-수용체-유사 3/CD16-2, NKp46/NCR1, NKp80/KLRF1, NTB-A/SLAMF6, Rae-1, Rae-1 α , Rae-1 β , Rae-1 델타, H60, Rae-1 엡실론, ILT2/CD85j, Rae-1 γ , ILT3/CD85k, TREM-1, ILT4/CD85d, TREM-2, ILT5/CD85a, TREM-3, KIR/CD158, TREML1/TLT-1, KIR2DL1, ULBP-1, KIR2DL3, ULBP-2, KIR2DL4/CD158d 또는 ULBP-3에 대한 표적화에 의해서 매개되는, NK 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티; 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0790] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, Kir1알파, DNAM-1 또는 CD64에 대한 표적화에 의해서 매개되는, NK 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0791] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, KIR1에 대한 표적화에 의해서 매개되는, NK 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 NK 세포 상의 KIR1에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0792] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, KIR1 상의 TIGIT에 대한 표적화에 의해서 매개되는, NK 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 NK 세포 상의 TIGIT에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.

- [0793] 비제한적인 예의 방식으로, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, CLEC9A, XCR1, RANK, CD36/SRB3, LOX-1/SR-E1, CD68, MARCO, CD163, SR-A1/MSR, CD5L, SREC-1, CL-P1/COLEC12, SREC-II, LIMP1IISRB2, RP105, TLR4, TLR1, TLR5, TLR2, TLR6, TLR3, TLR9, 4-IBB 리간드/TNFSF9, IL-12/IL-23 p40, 4-아미노-1,8-나프탈리마이드, ILT2/CD85j, CCL21/6CKine, ILT3/CD85k, 8-옥소-dG, ILT4/CD85d, 8D6A, ILT5/CD85a, A2B5, 루테그린 α 4/CD49d, Aag, 인테그린 β 2/CD18, AMICA, 란케린, B7-2/CD86, 류코트라이엔 B4 R1, B7-H3, LMIR1/CD300A, BLAME/SLAMF8, LMIR2/CD300c, C1q R1/CD93, LMIR3/CD300LF, CCR6, LMIR5/CD300LB CCR7, LMIR6/CD300LE, CD40/TNFRSF5, MAG/Siglec-4-a, CD43, MCAM, CD45, MD-1, CD68, MD-2, CD83, MDL-1/CLEC5A, CD84/SLAMF5, MMR, CD97, NCAML1, CD2F-10/SLAMF9, 오스테오엑티빈 GPNMB, Chern 23, PD-L2, CLEC-1, RP105, CLEC-2, Siglec-2/CD22, CRACC/SLAMF7, Siglec-3/CD33, DC-SIGN, Siglec-5, DC-SIGNR/CD299, Siglec-6, DCAR, Siglec-7, DCIR/CLEC4A, Siglec-9, DEC-205, Siglec-10, Dectin-1/CLEC7A, Siglec-F, Dectin-2/CLEC6A, SIGNR1/CD209, DEP-1/CD148, SIGNR4, DLEC, SLAM, EMMPRIN/CD147, TCCR/WSX-1, Fc- γ R1/CD64, TLR3, Fc- γ RIIB/CD32b, TREM-1, Fc- γ RIIC/CD32c, TREM-2, Fc- γ RIIA/CD32a, TREM-3, Fc- γ RIII/CD16, TREML1/TLT-1, ICAM-2/CD102 또는 바닐로이드 R1에 대한 표적화에 의해서 매개되는, 수지상 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티; 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0794] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, CLEC-9A, DC-SIGN, CD64, CLEC4A 또는 DEC205에 대한 표적화에 의해서 매개되는, 수지상 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수지상 세포 상의 CLEC9A에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0795] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, CLEC9A에 대한 표적화에 의해서 매개되는, 수지상 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수지상 세포 상의 CLEC9A에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0796] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, XCR1에 대한 표적화에 의해서 매개되는, 수지상 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수지상 세포 상의 XCR1에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0797] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, RANK에 대한 표적화에 의해서 매개되는, 수지상 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수지상 세포 상의 RANK에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0798] 비제한적인 예의 방식으로, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, SIRP1a, B7-1/CD80, ILT4/CD85d, B7-H1, ILT5/CD85a, 일반 β 체, 인테그린 α 4/CD49d, BLAME/SLAMF8, 인테그린 α X/CD11c, CCL6/C10, 인테그린 β 2/CD18, CD155/PVR, 인테그린 β 3/CD61, CD31/PECAM-1, 라텍신, CD36/SR-B3, 류코트라이엔 B4 R1, CD40/TNFRSF5, LIMP1IISR-B2, CD43, LMIR1/CD300A, CD45, LMIR2/CD300c, CD68, LMIR3/CD300LF, CD84/SLAMF5, LMIR5/CD300LB, CD97, LMIR6/CD300LE, CD163, LRP-1, CD2F-10/SLAMF9, MARCO, CRACC/SLAMF7, MD-1, ECF-L, MD-2, EMMPRIN/CD147, MGL2, 엔도글린/CD105, 오스테오엑티빈/GPNMB, Fc- γ RI/CD64, 오스테오펀틴, Fc- γ RIIB/CD32b, PD-L2, Fc- γ RIIC/CD32c, Siglec-3/CD33, Fc- γ RIIA/CD32a, SIGNR1/CD209, Fc- γ RIII/CD16, SLAM, GM-CSF R α , TCCR/WSX-1, ICAM-2/CD102, TLR3, IFN- γ R1, TLR4, IFN- γ R2, TREM-1, IL-1 RII, TREM-2, ILT2/CD85j, TREM-3, ILT3/CD85k, TREML1/TLT-1, 2B4/SLAMF 4, IL-10 R α , ALCAM, IL-10 R β , 아미노펩티다제N/ANPEP, ILT2/CD85j, 일반 β 체, ILT3/CD85k, C1q R1/CD93, ILT4/CD85d, CCR1, ILT5/CD85a, CCR2, CD206, 인테그린 α 4/CD49d, CCR5, 인테그린 α M/CD11 b, CCR8, 인테그린 α X/CD11c, CD155/PVR, 인테그린 β 2/CD18, CD14, 인테그린 β 3/CD61, CD36/SR-B3, LAIR1, CD43, LAIR2, CD45, 류코트리엔 B4-R1, CD68, LIMP1IISR-B2, CD84/SLAMF5, LMIR1/CD300A, CD97, LMIR2/CD300c, CD163, LMIR3/CD300LF, 응고 인자 III/조직 인자,

LMIR5/CD300LB, CX3CR1, CX3CL1, LMIR6/CD300LE, CXCR4, LRP-1, CXCR6, M-CSF R, DEP-1/CD148, MD-1, DNAM-1, MD-2, EMMPRIN/CD147, MMR, 엔도글린/CD105, NCAM-L1, Fc- γ RI/CD64, PSGL-1, Fc- γ RIIICD16, RP105, G-CSF R, L-셀렉틴, GM-CSF R α , Siglec-3/CD33, HVEM/TNFRSF14, SLAM, ICAM-1/CD54, TCCR/WSX-1, ICAM-2/CD102, TREM-1, IL-6 R, TREM-2, CXCR1/IL-8 RA, TREM-3 또는 TREML1/TLT-1에 대한 표적화에 의해서 매개되는, 단핵구/대식세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티; 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.

[0799] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, B7-H1, CD31/PECAM-1, CD163, CCR2 또는 대식세포 만노스 수용체 CD206에 대한 표적화에 의해서 매개되는, 단핵구/대식세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다.

[0800] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) 예를 들어, SIRP1a에 대한 표적화에 의해서 매개되는, 단핵구/대식세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 대식세포 상의 SIRP1a에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.

[0801] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 면역관문 마커, 예를 들어, PD-1/PD-L1 또는 PD-L2, CD28/CD80 또는 CD86, CTLA4/CD80 또는 CD86, ICOS/ICOSL 또는 B7RP1, BTLA/HVEM, KIR, LAG3, CD137/CD137L, OX40/OX40L, CD27, CD40L, TIM3/Ga19 및 A2aR 중 1종 이상에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) T 세포 상의 면역관문 마커, 예를 들어, PD-1에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티, 예를 들어, PD-L1 또는 PD-L2를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포 상의 PD-1에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L1에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포 상의 PD-1에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 종양 세포 상의 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.

[0802] 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 동일하거나 상이한 면역 세포에 대해서 지향되는 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것과 함께, T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, NK 세포 또는 이들의 하위세트로부터 선택된 면역 세포에 대해서 지향되는 (i) 1종 이상의 표적화 모이어티 및 (ii) T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, NK 세포 또는 이들의 하위세트로부터 선택된 동일한 또는 또 다른 면역 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 갖는다.

[0803] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 동일한 또는 또 다른 T 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 T 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 NK 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CD8에 대한 표적화 모이어티 및 Clec9A에 대한 표적화 모이어티를 포함할 수 있다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CD8에 대한 표적화 모이어티 및 CD3에 대한 표적화 모이어티를 포함할 수 있다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CD8에 대한 표적화 모이어티 및 PD-1에 대한 표적화 모이어티를 포함할 수 있다.

[0804] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 동일한 또는 또 다른 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 T 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메

라 단백질 복합체는 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 NK 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다.

[0805] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 동일한 또는 또 다른 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 T 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 NK 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다.

[0806] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 동일한 또는 또 다른 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 T 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 NK 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다.

[0807] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 NK 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 동일한 또는 또 다른 NK 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 NK 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티 및 B 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 NK 세포에 대한 1종 이상의 표적화 모이어티 및 대식세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 NK 세포에 대한 1종 이상의 표적화 모이어티 및 수지상 세포에 대해서 지향되는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다.

[0808] 일 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양 세포에 대해서 지향되는 표적화 모이어티 및 동일한 또는 상이한 종양 세포에 대해서 지향되는 제2 표적화 모이어티를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 종양 항원 중 임의의 것에 결합할 수 있다.

[0809] 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 지방세포(예를 들어, 백색 지방 세포, 갈색 지방 세포), 간 지방 세포, 간세포, 신장 세포(예를 들어, 신장 벽세포, 신장 침샘, 유선 등), (저장낭, 전립선 등의) 도관 세포, 장 브러시 보더 세포(intestinal brush border cell(미세융모를 가짐)), 외분비선 줄무늬관 세포(exocrine gland striated duct cell), 쓸개 상피 세포, 고환 날세포 무섬모 세포(ductulus efferens nonciliated cell), 부고환 주세포(epididymal principal cell), 부고환 기저 세포, 내피 세포, 에나멜아세포 상피 세포(치아 에나멜 분비), 귀의 전정계의 플라눔 세밀루나툼(planum semilunatum) 상피 세포(프로테오글리칸 분비), 코르티 치간 상피 세포의 기관(헤어 세포를 피복하는 피개막의 분비), 소성 결합 조직 섬유아세포, 감각 섬유아세포(각막 각막세포), 건 섬유아세포, 골수 망상 조직섬유아세포, 비상피 섬유아세포, 주연세포, 척추사이 원판의 수핵 세포, 시멘트아세포/시멘트질세포(치근 골유사 에반 세포(tooth root bonelike ewan cell) 분비) 치아모세포/치아아세포(치아 상아질 분비), 유리질 연골 연골세포(hyaline cartilage chondrocyte), 섬유 연골 연골세포(fibrocartilage chondrocyte), 탄성 연골 연골세포, 조골세포/골세포, 골전구 세포(조골세포의 줄기세포), 눈의 유리체의 유리체세포, 귀의 외림프 공간의 성상 세포, 간 성상 세포(Ito 세포), 췌장 성상 세포, 근골격 세포, 위성 세포, 심근 세포, 평활근 세포, 홍채의 근상피 세포, 외분비선의 근상피 세포, 외분비

상피 세포(예를 들어, 침샘 세포, 유선 세포, 눈물샘 세포, 땀샘 세포, 피부기름샘 세포, 전립선 세포, 위샘 세포, 췌장 샘파리 세포, 폐포세포), 호르몬 분비 세포(예를 들어, 뇌하수체 세포, 신경분비 세포, 장 및 기관지 관 세포, 갑상선 세포, 부갑상선 세포, 부신 세포, 고환의 레이디(Leydig cell), 췌장섬 세포), 각질화 상피 세포, 습식 혼층화 장벽 상피 세포, 신경 세포(예를 들어, 감각 전달 세포, 자율 신경 세포, 감각 기관 및 말초 신경 지지 세포 및 중추 신경계 뉴런 및 아교 세포, 예컨대, 개재뉴런, 주세포, 별아교세포, 희소돌기아교세포 및 뇌실막 세포)로부터 선택된 하나 이상의 세포에서 발견되는 것을 비롯한 관심대상 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 결합하는 인식 도메인을 갖는 1종 이상의 표적화 모이어티를 포함한다.

[0810] Fc-기반 키메라 단백질 복합체

[0811] 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 Fc 도메인, 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 신호전달체(SA) 및 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 표적화 모이어티(TM)를 포함한다.

[0812] 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2개의 융합 단백질의 복합체를 포함할 수 있다.

[0813] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 트랜스 배향/구성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 시스 배향/구성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 단일 폴리펩타이드 상에 신호전달체 및 표적화 모이어티를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 신호전달체 및 표적화 모이어티는 Fc 도메인 또는 이의 Fc쇄의 동일한 단부(N-말단 또는 C-말단) 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 신호전달체 및 표적화 모이어티는 Fc 도메인 또는 이의 Fc쇄의 상이한 단부(N-말단 또는 C-말단) 상에 존재한다.

[0814] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질은 Fc가 결핍된 키메라 단백질 또는 이중이량체 복합체가 아닌 키메라 단백질에 비해서 개선된 생체내 반감기를 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질은 Fc가 결핍된 키메라 단백질 또는 이중이량체 복합체가 아닌 키메라 단백질에 비해서 개선된 용해도, 안정성 및 다른 약리학적 특성을 갖는다.

[0815] 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2종의 상이한 폴리펩타이드로 구성된다. 본 명세서에 기재된 실시형태에서, 표적화 도메인은 신호전달체와 상이한 폴리펩타이드 상에 존재하고, 따라서, 단지 하나의 표적화 도메인 카피 및 또한 단지 하나의 신호전달체 카피를 함유하는 단백질이 제조될 수 있다(이것은 목적하는 특성을 갖는 가능한 간섭이 제어될 수 있는 구성을 제공함). 추가로, 실시형태에서, 하나의 표적화 도메인(예를 들어, VHH)은 단지 세포 표면 상의 항원의 가교를 회피할 수 있다(이것은 일부 경우에 바람직하지 않은 효과를 도출할 수 있음). 추가로, 실시형태에서, 하나의 신호전달체는 표적화 도메인에 따라서 효과기 기능의 결합활성 매개되는 회복으로 분자 "군집화" 및 가능한 간섭을 완화시킬 수 있다. 추가로, 실시형태에서, 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2개의 표적화 모이어티를 가질 수 있고, 이들은 2개의 상이한 폴리펩타이드 상에 배치될 수 있다. 예를 들어, 실시형태에서, 두 표적화 모이어티(예를 들어, VHH)의 C-말단은 잠재적인 자가항체 및 이미 존재하는 항체(예를 들어, VHH 자가항체 또는 이미 존재하는 항체)를 회피하도록 차폐될 수 있다. 추가로, 실시형태에서, 예를 들어, 신호전달체(예를 들어, 야생형 신호전달체)와 상이한 폴리펩타이드 상에 표적화 도메인을 갖는 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 두 세포 유형(예를 들어, 종양 세포 및 면역 세포)의 "가교"를 선호할 수 있다. 추가로, 실시형태에서, 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 각각 상이한 폴리펩타이드 상에 2개의 신호전달체를 가질 수 있어서, 보다 복잡한 효과기 반응을 허용한다(예를 들어, 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 2개, 예의 방식으로, IFN 알파2 및 TNF).

[0816] 추가로, 실시형태에서, 표적화 모이어티와 신호전달체의 조합 다양성인, 예를 들어, 신호전달체와 상이한 폴리펩타이드 상에 표적화 도메인을 갖는, 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 실제 방식으로 제공된다. 예를 들어, 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 표적화 모이어티 중 임의의 것을 갖는 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 신호전달체 중 임의의 것을 갖는 폴리펩타이드와 "오프 더 셸프(off the shelf)" 조합되어 단일 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에서 다양한 표적화 모이어티와 신호전달체의 다양한 조합의 신속한 생성을 가능하게 할 수 있다.

[0817] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 하나 이상의 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 Fc 도메인, 신호전달체(들) 및 표적화 모이어티(들)를 연결하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 각각의 신호전달체 및 표적화 모이어티(또는 하나를 초과

하는 표적화 모이어티의 경우, 표적화 모이어티 중 하나에 대해서 신호전달제)를 연결하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 각각의 신호전달제를 Fc 도메인에 연결하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 각각의 표적화 모이어티를 Fc 도메인에 연결하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 표적화 모이어티를 또 다른 표적화 모이어티에 연결하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 신호전달제를 또 다른 신호전달제에 연결하는 링커를 포함한다.

- [0818] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 표적화 모이어티는 동일한 표적화 모이어티일 수 있거나 그것은 상이한 표적화 모이어티일 수 있다.
- [0819] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2종 이상의 신호전달제를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 신호전달제는 동일한 표적화 모이어티일 수 있거나 그것은 상이한 표적화 모이어티일 수 있다.
- [0820] 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 Fc 도메인, 적어도 2개의 신호전달제(SA), 및 적어도 2개의 표적화 모이어티(TM)를 포함하며, 여기서 Fc 도메인, 신호전달제 및 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 Fc 도메인, 신호전달제 및 표적화 모이어티 중 임의의 것으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다.
- [0821] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 1A 내지 도 1F의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0822] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 2A 내지 도 2H의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0823] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 3A 내지 도 3H의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0824] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 4A 내지 도 4D의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0825] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 5A 내지 도 5F의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0826] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 6A 내지 도 6J의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0827] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 7A 내지 도 7D의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0828] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 7B의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0829] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 8A 내지 도 8F의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0830] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 9A 내지 도 9J의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0831] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 10A 내지 도 10F의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0832] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 11A 내지 도 11L의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0833] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 12A 내지 도 12L의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0834] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 13A 내지 도 13F의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0835] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 14A 내지 도 14L의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0836] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 15A 내지 도 15L의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.

다.

- [0837] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 16A 내지 도 16J의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0838] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 17A 내지 도 17J의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0839] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 18A 내지 도 18F의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0840] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 19A 내지 도 19F의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0841] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 도 20A 내지 도 20E의 개략도 중 임의의 것의 형태를 취한다.
- [0842] 일부 실시형태에서, 신호전달체는 표적화 모이어티에 연결되고, 표적화 모이어티는 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결된다(도 1A 내지 도 1F 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다.
- [0843] 일부 실시형태에서, 신호전달체 및 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결되고, 여기서 표적화 모이어티 및 신호전달체는 동일한 말단에 연결된다(도 1A 내지 도 1F 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다.
- [0844] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 신호전달체에 연결되고, 신호전달체는 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결된다(도 1A 내지 도 1F 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다.
- [0845] 일부 실시형태에서, 동종이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2개 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, 4개의 표적화 모이어티 및 2개의 신호전달체가 존재하는데, 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결되고, 신호전달체는 동일한 말단 상의 표적화 모이어티에 연결된다(도 2A 내지 도 2H 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다. 일부 실시형태에서, 4개의 표적화 모이어티 및 2개의 신호전달체가 존재하는 경우, 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결되고, 2개의 표적화 모이어티는 신호전달체에 연결되는데, 이것은 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결된다(도 2A 내지 도 2H 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다. 일부 실시형태에서, 4개의 표적화 모이어티 및 2개의 신호전달체가 존재하는 경우, 2개의 표적화 모이어티는 서로에 연결되고, 각각의 쌍으로부터의 표적화 모이어티 중 하나는 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결되고, 신호전달체는 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결된다(도 2A 내지 도 2H 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다. 일부 실시형태에서, 4개의 표적화 모이어티 및 2개의 신호전달체가 존재하는 경우, 2개의 표적화 모이어티는 서로에 연결되고, 여기서 각각의 쌍으로부터의 표적화 모이어티 중 하나는 신호전달체에 연결되고, 그 쌍의 나머지 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결되고, 여기서 표적화 모이어티는 동일한 말단 상에 연결된 Fc 도메인에 연결된다(도 2A 내지 도 2H 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다.
- [0846] 일부 실시형태에서, 동종이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2개 이상의 신호전달체를 갖는다. 일부 실시형태에서, 4개의 신호전달체 및 2개의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 2개의 신호전달체는 서로에 연결되고, 쌍으로부터의 신호전달체 중 하나는 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결되고, 표적화 모이어티는 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결된다(도 3A 내지 도 3H 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다. 일부 실시형태에서, 4개의 신호전달체 및 2개의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 2개의 신호전달체는 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결되고, 신호전달체 중 2개는 각각 표적화 모이어티에 연결되고, 여기서 표적화 모이어티는 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결된다(도 3A 내지 도 3H 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다. 일부 실시형태에서, 4개의 신호전달체 및 2개의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 2개의 신호전달체는 서로에 연결되고, 쌍으로부터의 신호전달체 중 하나는 표적화 모이어티에 연결되고, 표적화 모이어티는 동일한 말단 상의 Fc 도메인에 연결된다(도 3A 내지 도 3H 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 동종이량체이다.
- [0847] 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 Fc 도메인을 포함하고, 여기서 Fc 도메인은 이온성 짝지움 돌연변이(들) 및/또는 늑-인-홀 돌연변이(들), 적어도 하나의 신호전달체 및 적어도 하나의 표적화 모이어티를 포함하며, 여기서 이온성 짝지움 모티프 및/또는 늑-인-홀 모티프, 신호전달체 및 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 이온성 짝지움 모티프 및/또는 늑-인-홀 모티프, 신호전달체 및 표적화 모이어티 중 임의의 것으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이종이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메

인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.

- [0848] 일부 실시형태에서, 신호전달체는 Fc 도메인에 연결된 표적화 모이어티에 연결된다(도 10A 내지 도 10F 및 도 13A 내지 도 13F 참조). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된 신호전달체에 연결된다(도 10A 내지 도 10F 및 도 13A 내지 도 13F 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0849] 일부 실시형태에서, 신호전달체 및 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된다(도 4A 내지 도 4D, 도 7A 내지 도 7D, 도 10A 내지 도 10F 및 도 13A 내지 도 13F 참조). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티 및 신호전달체는 동일한 말단 상의 상이한 Fc 쇠에 연결된다(도 4A 내지 도 4D 및 도 7A 내지 도 7D 참조). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티 및 신호전달체는 상이한 말단 상의 상이한 Fc 쇠에 연결된다(도 4A 내지 도 4D 및 도 7A 내지 도 7D 참조). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티 및 신호전달체는 동일한 Fc 쇠에 연결된다(도 10A 내지 도 10F 및 도 13A 내지 도 13F). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0850] 일부 실시형태에서, 하나의 신호전달체 및 2개의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 신호전달체는 Fc 도메인에 연결되고, 2개의 표적화 모이어티는 1) 서로에 연결되고, 표적화 모이어티 중 하나는 Fc 도메인에 연결되거나; 또는 2) 각각 Fc 도메인에 연결된다(도 5A 내지 도 5F, 도 8A 내지 도 8F, 도 11A 내지 도 11L, 도 14A 내지 도 14L, 도 16A 내지 도 16J 및 도 17A 내지 도 17J). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 하나의 Fc 쇠에 연결되고, 신호전달체는 나머지 Fc 쇠 상에 존재한다(도 5A 내지 도 5F 및 도 8A 내지 도 8F). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 표적화 모이어티 및 신호전달체는 동일한 Fc 쇠에 연결된다(도 11A 내지 도 11L 및 도 14A 내지 도 13L). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결되고, 나머지 표적화 모이어티는 신호전달체에 연결되고, 짝을 이룬 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된다(도 11A 내지 도 11L, 도 14A 내지 도 14L, 도 16A 내지 도 16J 및 도 17A 내지 도 17J 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티 및 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티는 동일한 Fc 쇠에 연결된다(도 11A 내지 도 11L 및 도 14A 내지 도 14L 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티 및 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티는 상이한 Fc 쇠에 연결된다(도 16A 내지 도 16J 및 도 17A 내지 도 17J 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티 및 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티는 상이한 말단에 연결된다(도 16A 내지 도 16J 및 도 17A 내지 도 17J 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0851] 일부 실시형태에서, 하나의 신호전달체 및 2개의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된 신호전달체에 연결되고, 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된다(도 11A 내지 도 11L, 도 14A 내지 도 14L, 도 16A 내지 도 16J 및 도 17A 내지 도 17J 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 신호전달체 및 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티는 동일한 Fc 쇠에 연결된다(도 11A 내지 도 11L 및 도 14A 내지 도 14L 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 신호전달체 및 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티는 상이한 Fc 쇠에 연결된다(도 16A 내지 도 16J 및 도 17A 내지 도 17J 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 신호전달체 및 짝을 이루지 않은 표적화 모이어티는 상이한 말단에 연결된다(도 16A 내지 도 16J 및 도 17A 내지 도 17J 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0852] 일부 실시형태에서, 하나의 신호전달체 및 2개의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 표적화 모이어티는 함께 연결되고, 신호전달체는 짝을 이룬 표적화 모이어티 중 하나에 연결되고, 여기서 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된 신호전달체에 연결되지 않는다(도 11A 내지 도 11L 및 도 14A 내지 도 14L 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0853] 일부 실시형태에서, 하나의 신호전달체 및 2개의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 표적화 모이어티는 함께 연결되고, 신호전달체는 짝을 이룬 표적화 모이어티 중 하나에 연결되고, 여기서 신호전달체는 Fc 도메인에 연결된다(도 11A 내지 도 11L 및 도 14A 내지 도 14L 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0854] 일부 실시형태에서, 하나의 신호전달체 및 2개의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 표적화 모이어티 둘 다는 신호전달체에 연결되고, 여기서 표적화 모이어티 중 하나는 Fc 도메인에 연결된다(도 11A 내지 도 11L 및 도 14A 내지 도 14L 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효

과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.

- [0855] 일부 실시형태에서, 하나의 신호전달체 및 2개의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 표적화 모이어티 및 신호전달체는 Fc 도메인에 연결된다(도 16A 내지 도 16J 및 도 17A 내지 도 17J 참조). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 말단에 연결된다(도 16A 내지 도 16J 및 도 17A 내지 도 17J 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0856] 일부 실시형태에서, 2개의 신호전달체 및 하나의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 신호전달체는 동일한 말단의 Fc 도메인에 연결되고, 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된다(도 6A 내지 도 6J 및 도 9A 내지 도 9J 참조). 일부 실시형태에서, 신호전달체는 동일한 Fc쇄 상의 Fc 도메인에 연결되고, 표적화 모이어티는 다른 Fc쇄에 연결된다(도 18A 내지 도 18F 및 도 19A 내지 도 19F 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0857] 일부 실시형태에서, 2개의 신호전달체 및 하나의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 신호전달체는 Fc 도메인에 연결된 표적화 모이어티에 연결되고, 나머지 신호전달체는 Fc 도메인에 연결된다(도 6A 내지 도 6J, 도 9A 내지 도 9J, 도 12A 내지 도 12L 및 도 15A 내지 도 15L 참조). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티 및 짝을 이루지 않은 신호전달체는 상이한 Fc쇄에 연결된다(도 6A 내지 도 6J 및 도 9A 내지 도 9J 참조). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티 및 짝을 이루지 않은 신호전달체는 동일한 말단의 상이한 Fc쇄에 연결된다(도 6A 내지 도 6J 및 도 9A 내지 도 9J 참조). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티 및 짝을 이루지 않은 신호전달체는 상이한 말단의 상이한 Fc쇄에 연결된다(도 6A 내지 도 6J 및 도 9A 내지 도 9J 참조). 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티 및 짝을 이루지 않은 신호전달체는 동일한 Fc쇄에 연결된다(도 12A 내지 도 12L 및 도 15A 내지 도 15L 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0858] 일부 실시형태에서, 2개의 신호전달체 및 하나의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된 신호전달체에 연결되고, 나머지 신호전달체는 Fc 도메인에 연결된다(도 6A 내지 도 6J 및 도 9A 내지 도 9J 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 신호전달체 및 짝을 이루지 않은 신호전달체는 상이한 Fc쇄에 연결된다(도 6A 내지 도 6J 및 도 9A 내지 도 9J 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 신호전달체 및 짝을 이루지 않은 신호전달체는 동일한 말단의 상이한 Fc쇄에 연결된다(도 6A 내지 도 6J 및 도 9A 내지 도 9J 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 신호전달체 및 짝을 이루지 않은 신호전달체는 상이한 말단의 상이한 Fc쇄에 연결된다(도 6A 내지 도 6J 및 도 9A 내지 도 9J 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0859] 일부 실시형태에서, 2개의 신호전달체 및 하나의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 신호전달체는 함께 연결되고, 표적화 모이어티는 짝을 이룬 신호전달체 중 하나에 연결되고, 여기서 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된다(도 12A 내지 도 12L 및 도 15A 내지 도 15L 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0860] 일부 실시형태에서, 2개의 신호전달체 및 하나의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 신호전달체는 함께 연결되고, 신호전달체 중 하나는 Fc 도메인에 연결되고, 표적화 모이어티는 Fc 도메인에 연결된다(도 12A 내지 도 12L, 도 15A 내지 도 15L, 도 18A 내지 도 18F 및 도 19A 내지 도 19F 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 신호전달체 및 표적화 모이어티는 동일한 Fc쇄에 연결된다(도 12A 내지 도 12L 및 도 15A 내지 도 15L). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 신호전달체 및 표적화 모이어티는 상이한 Fc쇄에 연결된다(도 18A 내지 도 18F 및 도 19A 내지 도 19F 참조). 일부 실시형태에서, 짝을 이룬 신호전달체 및 표적화 모이어티는 동일한 말단의 상이한 Fc쇄에 연결된다(도 18A 내지 도 18F 및 도 19A 내지 도 19F 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0861] 일부 실시형태에서, 2개의 신호전달체 및 하나의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 신호전달체 둘 다는 표적화 모이어티에 연결되고, 여기서 신호전달체 중 하나는 Fc 도메인에 연결된다(도 12A 내지 도 12L 및 도 15A 내지 도 15L 참조). 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다.
- [0862] 일부 실시형태에서, 2개의 신호전달체 및 하나의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 신호전달체는 함께 연결되고, 신호전달체 중 하나는 표적화 모이어티에 연결되고, 나머지 신호전달체는 Fc 도메인에 연결된다(도 12A 내지 도 12L 및 도 15A 내지 도 15L 참조).

- [0863] 일부 실시형태에서, 2개의 신호전달제 및 하나의 표적화 모이어티가 존재하는 경우, 각각의 신호전달제는 Fc 도메인에 연결되고, 표적화 모이어티는 신호전달제 중 하나에 연결된다(도 12A 내지 도 12L 및 도 15A 내지 도 15L 참조). 일부 실시형태에서, 신호전달제는 동일한 Fc 쇠에 연결된다(도 12A 내지 도 12L 및 도 15A 내지 도 15L 참조).
- [0864] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티 또는 신호전달제는 C₄2 및 C₄3 도메인 중 하나 또는 둘 다 및 선택적으로 힌지 영역을 포함하는 Fc 도메인에 연결된다. 예를 들어, 단일 뉴클레오타이드 서열로서 Fc 도메인에 연결된, 표적화 모이어티, 신호전달제 또는 이들의 조합물을 암호화하는 벡터를 사용하여 이러한 폴리펩타이드를 제조할 수 있다.
- [0865] 일부 실시형태에서, 링커는 본 명세서에 기재된 바와 같은 다양한 작용기, 잔기 또는 모이어티를 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 연결하는데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 결합 영역 및 결합 단백질의 안정성, 배향, 결합, 중화 및/또는 제거에 영향을 주지 않거나 감소시키지 않는 단일 아미노산 또는 복수의 아미노산이다. 각종 실시형태에서, 링커는 펩타이드, 단백질, 당 또는 핵산으로부터 선택된다.
- [0866] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 표적화 모이어티 및 신호전달제를 연결하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 신호전달제 내에 링커를 포함한다(예를 들어, 2개의 링커를 포함하여 삼량체를 생성할 수 있는 단일 쇠 TNF의 경우 또는 링커를 포함하여 이량체를 생성할 수 있는 IFN 감마의 경우).
- [0867] 본 기술은 다양한 링커 서열의 사용을 고려한다. 각종 실시형태에서, 링커는 자연 발생 다중-도메인 단백질일 수 있거나 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Chichili *et al.*, (2013), Protein Sci. 22(2):153-167, Chen *et al.*, (2013), Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369]에 기재된 바와 같은 실험적 링커이다. 일부 실시형태에서, 링커는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Chen *et al.*, (2013), Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369 및 Crasto *et al.*, (2000), Protein Eng. 13(5):309-312]에 기재된 것과 같은 링커 설계 데이터베이스 및 컴퓨터 프로그램을 사용하여 설계할 수 있다. 각종 실시형태에서, 링커는 기능성일 수 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 링커는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 접힘 및/또는 안정성을 개선시키고/시키거나, 발현을 개선시키고/시키거나, 약동학을 개선시키고/시키거나, 생물활성도를 개선시키도록 기능할 수 있다.
- [0868] 일부 실시형태에서, 링커는 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 링커는 약 100개 미만의 아미노산 길이이다. 예를 들어, 링커는 약 100, 약 95, 약 90, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 12, 약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3 또는 약 2개 미만의 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 링커는 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 링커는 약 100개 초과인 아미노산 길이이다. 예를 들어, 링커는 약 100, 약 95, 약 90, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 12, 약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3 또는 약 2개 초과인 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 링커는 가요성이다. 또 다른 실시형태에서, 링커는 강직성이다.
- [0869] 일부 실시형태에서, 링커 길이는 표적화 모이어티, 신호전달제 및/또는 Fc 도메인의 이의 표적(예를 들어, 수용체)에 대한 효율적인 결합을 허용한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 링커 길이는 동일한 세포 상의 수용체에 대한 표적화 모이어티 및 신호전달제 중 하나의 효율적인 결합뿐만 아니라 또 다른 세포에 대한 다른 표적화 모이어티의 효율적인 결합을 허용한다. 예시적인 세포의 쌍은 본 명세서 다른 곳에 제공되어 있다.
- [0870] 일부 실시형태에서 링커 길이는 동일한 세포 상의 수용체에 대한 표적화 모이어티, 신호전달제 및/또는 Fc 도메인 표적(예를 들어, 수용체)의 결합 부위 사이의 최소 거리와 적어도 동일하다. 일부 실시형태에서 링커 길이는 동일한 세포 상의 표적화 모이어티, 신호전달제 및/또는 Fc 도메인 표적의 결합 부위 사이의 최소 길이의 적어도 2배 또는 적어도 3배 또는 적어도 4배 또는 5배 또는 10배 또는 20배 또는 25배 또는 50배이다.
- [0871] 일부 실시형태에서, 링커는 2개의 표적화 모이어티를 서로에 연결하고, 이러한 링커는 짧은 길이를 갖고, 링커는 표적화 모이어티 및 신호전달제를 연결하고, 이러한 링커는 2개의 표적화 모이어티를 연결하는 링커보다 더 길다. 예를 들어, 2개의 표적화 모이어티를 연결하는 링커와 표적화 모이어티 및 신호전달제를 연결하는 링커 간의 아미노산 길이의 차이는 약 100, 약 95, 약 90, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 12,

약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3 또는 약 2개 아미노산 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 가요성이다. 또 다른 실시형태에서, 링커는 강직성이다.

[0872] 각종 실시형태에서, 링커는 실질적으로 글리신 및 세린 잔기(예를 들어, 약 30% 또는 약 40% 또는 약 50% 또는 약 60% 또는 약 70% 또는 약 80% 또는 약 90% 또는 약 95% 또는 약 97%의 글리신 및 세린)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ 이고, 식 중, n 은 약 1 내지 약 8, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8(각각 서열번호 1283 내지 1290)이다. 실시형태에서, 링커 서열은 GGSGSGGGSGGGGS(서열번호 1291)이다. 추가의 예시적인 링커는 서열 LE, GGGGS(서열번호 1283), $(\text{GGGS})_n$ ($n=1-7$)(서열번호 1283 내지 서열번호 1289), $(\text{Gly})_8$ (서열번호 1292), $(\text{Gly})_6$ (서열번호 1293), $(\text{EAAAK})_n$ ($n=1-3$)(서열번호 1294 내지 서열번호 1296), $\text{A}(\text{EAAAK})_n\text{A}$ ($n=2-5$)(서열번호 1297 내지 서열번호 1300), AEAAAKEAAAKA (서열번호 1297), $\text{A}(\text{EAAAK})_4\text{ALEA}(\text{EAAAK})_4\text{A}$ (서열번호 1301), PAPAP (서열번호 1302), $\text{KESGSVSSEQLAQFRSLD}$ (서열번호 1303), EGKSSSGSGSESKST (서열번호 1304), GSAGSAAGSGEF (서열번호 1305) 및 $(\text{XP})_n$ (X 는 임의의 아미노산, 예를 들어, Ala, Lys 또는 Glu를 지정함)을 갖는 링커를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 각종 실시형태에서, 링커는 GGS 또는 $(\text{GGS})_n$ ($n=2-20$)(서열번호 1306 내지 서열번호 1324)이다. 일부 실시형태에서, 링커는 G이다. 일부 실시형태에서, 링커는 AAA이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{GGGS})_n$ ($n=9-20$)(서열번호 1325 내지 서열번호 1336)이다.

[0873] 일부 실시형태에서, 링커는 GGGSE(서열번호 1337), GSESG(서열번호 1338), GSEGS(서열번호 1339), GEGSGEGSSGEGSSSEGGSEGGSEGGSEGGGS(서열번호 1340) 및 4개의 아미노산 간격마다 무작위로 배치된 G, S 및 E의 링커 중 하나 이상이다.

[0874] 일부 실시형태에서, 링커는 항체(예를 들어, 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2)을 포함하는, IgG, IgA, IgD, 및 IgE)의 힌지 영역이다. 각종 실시형태에서, 링커는 항체(예를 들어, 하위부류(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2)를 포함하는 IgG, IgA, IgD, 및 IgE)의 힌지 영역이다. IgG, IgA, IgD, 및 IgE 부류 항체에서 발견되는 힌지 영역은 가요성 스페이서로서 작용하여, Fab 부위가 공간내에서 자유로이 이동하는 것을 허용한다. 불변 영역과 대조적으로, 힌지 도메인은 구조적으로 다양하여, 서열 및 길이 둘 다에 있어 변이글로불린 및 하위부류가 다양하다. 예를 들어, 힌지 영역의 길이 및 가요성은 IgG 하위부류 중에서 다양하다. IgG1의 힌지 영역은 아미노산 216 내지 231을 포함하며, 이것은 자유롭게 구부러져서, Fab 단편은 이들의 대칭 축에 대해서 회전할 수 있으며 2개의 중쇄간 다이설파이드 브리지 중 첫 번째에서 중심에 있는 구체 내에서 이동할 수 있다. IgG2는 12개의 아미노산 잔기 및 4개의 다이설파이드 브리지를 갖는, IgG1보다 더 짧은 힌지를 갖는다. IgG2의 힌지 영역은 글리신 잔기가 없고, 비교적 짧고, 추가의 중쇄간 다이설파이드 브리지에 의해서 안정화된, 강직성 폴리-프롤린 이중 나선을 함유한다. 이러한 특성은 IgG2 분자의 가요성을 제한한다. IgG3은 이의 고유한 연장된 힌지 영역(IgG1 힌지 길이의 약 4배임)에 의해 다른 하위부류와 상이하며, 62개의 아미노산(21개의 프롤린 및 11개의 시스테인을 포함)을 함유하며, 가요성 폴리-프롤린 이중 나선을 형성한다. IgG3에서, Fab 단편은 Fc 단편과 비교적 멀리 떨어져서, 분자에게 보다 큰 가요성을 제공한다. IgG3 내의 연장된 힌지는 또한 다른 하위부류와 비교하여 이의 보다 큰 분자량에 대한 책임이 있다. IgG4의 힌지 영역은 IgG1의 영역보다 더 짧으며 이의 가요성은 IgG1과 IgG2 사이의 중간이다. 힌지 영역의 가요성은 $\text{IgG3} > \text{IgG1} > \text{IgG4} > \text{IgG2}$ 의 순서로 크게 감소한다.

[0875] 결정학적 연구에 따라서, 변이글로불린 힌지 영역은 기능적으로 3개 영역으로 추가로 세분될 수 있다: 상부 힌지 영역, 코어 영역, 및 하부 힌지 영역(문헌[Shin *et al.*, 1992 *Immunological Reviews* 130:87] 참고. 상부 힌지 영역은 C_{H1} 의 카복실 말단으로부터 움직임을 제한하는 힌지 내 제1 잔기, 일반적으로 2개의 중쇄 사이에 쇄간 다이설파이드 결합을 형성하는 제1 시스테인 잔기까지의 아미노산을 포함한다. 상부 힌지 영역의 길이는 항체의 분절 가요성과 상관관계가 있다. 코어 힌지 영역은 중간 다이설파이드 브리지를 함유하고, 하부 힌지 영역은 C_{H2} 도메인의 아미노 말단 단부를 결합시키고 C_{H2} 내의 잔기를 포함한다. 위와 동일(Id.). 야생형 인간 IgG1의 코어 힌지 영역은 서열 Cys-Pro-Pro-Cys(서열번호 1341)을 함유하며, 이는 다이설파이드 결합 형성에 의해 이량체화되는 경우, 피벗(pivot)으로서 작용함으로써 가요성을 부여하는 것으로 여겨진 환식 옥타펩타이드를 생성한다. 각종 실시형태에서, 링커는 임의의 항체(예를 들어, 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2)를 포함하는 IgG, IgA, IgD, 및 IgE)의 상부 힌지 영역, 코어 영역, 및 하부 힌지 영역 중 1개 또는 2개 또는 3개를 포함한다. 힌지 영역은 또한 하나 이상의 글리코실화 부위를 함유할 수 있으며, 이는

다수의 구조적으로 구별되는 유형의 탄수화물 부착을 위한 부위를 포함한다. 예를 들어, IgA1은 힌지 영역의 17-아미노산 분절 내에 5개의 글리코실화 부위를 함유하여, 장 프로테아제에 대한 힌지 영역 폴리펩타이드의 내성을 부여하는데, 이는 분비성 면역글로불린에 대한 유리한 특성으로 고려된다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 링커는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함한다. 각종 실시형태에서, 링커는 인간 IgG4 항체의 힌지-CH2-CH3 도메인이다.

[0876] 일부 실시형태에서, 링커는 합성 링커, 예컨대, PEG이다.

[0877] 각종 실시형태에서, 링커는 기능성일 수 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 링커는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 접합 및/또는 안전성을 개선시키고/시키거나, 발현을 개선시키고/시키거나, 약동학을 개선시키고/시키거나, 생물활성도를 개선시키도록 기능할 수 있다. 또 다른 예에서, 링커는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 특정 세포 유형 또는 위치에 표적으로 하는 기능을 할 수 있다.

[0878] 작용기

[0879] 일부 실시형태에서, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 하나 이상의 작용기, 잔기 또는 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, 하나 이상의 작용기, 잔기 또는 모이어티는 본 명세서에 기재된 Fc-단백질, 신호전달체 및 표적화 모이어티 중 임의의 것에 부착되거나 유전자 융합된다. 일부 실시형태에서, 이러한 작용기, 잔기 또는 모이어티는 본 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 대한 하나 이상의 목적하는 특성 또는 기능성을 부여한다. 이러한 작용기 및 이들을 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 도입하는 기술은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1980)] 참조).

[0880] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 또 다른 작용제에 접합되고/되거나 융합되어 반감기를 연장시키거나 또는 약력학적 및 약동학적 특성을 달리 개선시킬 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 PEG, XTEN(예를 들어, rPEG로서), 폴리시알산(POLYXEN), 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민 또는 HSA), 엘라스틴-유사 단백질(ELP), PAS, HAP, GLK, CTP, 트랜스페린 등 중 하나 이상과 융합되거나 접합될 수 있다.

[0881] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기 또는 모이어티는 적합한 약리학적으로 허용 가능한 중합체, 예컨대, 폴리(에틸렌글리콜)(PEG) 또는 이의 유도체(예컨대, 메톡시폴리(에틸렌글리콜) 또는 mPEG)를 포함한다. 일부 실시형태에서, PEG 모이어티의 부착은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 반감기를 증가시키고/시키거나 면역원성을 감소시킨다. 일반적으로, 폐길화의 임의의 적합한 형태, 예컨대, 항체 및 항체 단편(단일 도메인 항체, 예를 들어, VH를 포함하지만 이들로 한정되지 않음)에 대해 당업계에 사용되는 폐길화가 사용될 수 있다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Chapman, Nat. Biotechnol., 54, 531-545 (2002); Veronese and Harris, Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 453-456 (2003), Harris and Chess, Nat. Rev. Drug. Discov., 2, (2003)] 및 국제 특허 공개 W004060965 참조). 단백질의 폐길화를 위한 다양한 시약이 또한 예를 들어, 넥타 써라퓨틱스사(Nektar Therapeutics)(미국 소재)로부터 상업적으로 이용 가능하다. 일부 실시형태에서, 부위-지향되는 폐길화를 특히 시스템-잔기를 통해 사용된다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Yang *et al.*, Protein Engineering, 16, 10, 761-770 (2003)] 참조). 예를 들어, 이러한 목적을 위해, PEG는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에서 자연 발생 시스템 잔기에 부착될 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 PEG의 부착을 위한 하나 이상의 시스템 잔기를 적합하게 도입하도록 변형되거나, PEG의 부착을 위한 하나 이상의 시스템 잔기를 포함하는 아미노산 서열은 당업계에 공지된 기술을 사용하여, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 아미노- 및/또는 카복시-말단에 융합될 수 있다.

[0882] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기 또는 모이어티는 N-연결된 또는 O-연결된 글리코실화를 포함한다. 일부 실시형태에서, N-연결된 또는 O-연결된 글리코실화는 공-번역성(co-translational) 및/또는 번역후 변형의 일부로서 도입된다.

[0883] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기 또는 모이어티는 하나 이상의 검출가능한 표지 또는 다른 신호-생성 기 또는 모이어티를 포함한다. 이것을 부착하고, 이것을 사용하고, 이것을 검출하기에 적합한 표지 및 기술은 당업계에 공지되어 있으며, 형광 표지(예컨대, 플루오레세인, 아이소티오시아아네이트, 로다민, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, o-프탈데하이드, 및 플루오레스카민(fluorescamine) 및 형광 금속, 예컨대, Eu 또는 란타늄으로부터의 다른 금속), 인광성 표지, 화학발광 표지 또는 생물발광 표지(예를 들어, 루미날, 아이소루미날, 써로매틱 아크리딘 염색제(theromatic acridinium ester), 이미다졸, 아크리딘염, 옥살레이트 에스터, 다

이옥세탄 또는 GFP 및 이의 유사체), 방사성-동위원소, 금속, 금속 킬레이트 또는 금속 양이온 또는 다른 금속 또는 생체내, 시험관내 또는 동소(in situ) 진단 및 영상화에서 사용하기에 특히 적합한 다른 금속 또는 금속 양이온뿐만 아니라 발색단 및 효소(예를 들어, 말레이트 데하이드로게나제, 스타필로코쿠스 뉴클레아제, 텔타-V-스테로이드 아이소머라제, 효모 알코올 데하이드로게나제, 알파-글리세로포스페이트 데하이드로게나제, 트리 오스 포스페이트 아이소머라제, 바이오틴아비딘 퍼옥시다제, 호스레디쉬 퍼옥시다제, 알칼린 포스파타제, 아스 파라기나제, 글루코스 옥시다제, 베타-갈락토시다제, 리보뉴클레아제, 유레아제, 카탈라제, 글루코스-VI-포스페이트 데하이드로게나제, 글루코아밀라제 및 아세틸콜린 에스테라제)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 적합한 표지는 NMR 또는 ESR 분광법을 사용하여 검출할 수 있는 모이어티를 포함한다. 본 발명의 이러한 표지된 VHH 및 폴리펩타이드는 특정 표지의 선택에 따라서, 시험관내, 생체내 또는 동소내 검정(그 자체로 공지된 면역검정, 예를 들어, ELISA, RIA, EIA 및 다른 "샌드위치 검정" 등을 포함함)뿐만 아니라 생체내 진단 및 영상화 목적을 위해서 사용될 수 있다.

[0884] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기 또는 모이어티는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 부착되거나 유전적으로 융합된 태그를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 단일의 태그 또는 다수의 태그를 포함할 수 있다. 태그는 예를 들어, 관심대상 표적 또는 임의의 다른 관심대상 항원, 예를 들어, 종양 항원에 대한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 결합을 저해하거나 방지하지 않는 펩타이드, 당 또는 DNA 분자일 수 있다. 각종 실시형태에서, 태그는 적어도 약 3 내지 5개 아미노산 길이, 5 내지 8개의 아미노산 길이, 8 내지 12개의 아미노산 길이, 12 내지 15개의 아미노산 길이 또는 15 내지 20개의 아미노산 길이일 수 있다. 예시적인 태그는 예를 들어, 미국 특허 공개 US2013/0058962에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 태그는 친화성 태그, 예컨대, 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST) 및 히스티딘(His) 태그이다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 His 태그를 포함한다.

[0885] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기 또는 모이어티는 예를 들어, 금속 또는 금속성 양이온 중 하나를 킬레이팅하기 위한 킬레이팅기를 포함한다. 적합한 킬레이팅기는 예를 들어, 다이에틸렌트라이아미노펜타아세트산(DTPA) 또는 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0886] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기 또는 모이어티는 특이적 결합쌍의 일부분인 작용기, 예를 들어, 바이오틴-(스트렙트)아비딘 결합 쌍을 포함한다. 이러한 작용기는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 즉, 결합쌍의 형성을 통해서 결합쌍의 다른 절반부에 결합되는 또 다른 단백질, 폴리펩타이드 또는 화학적 화합물에 연결시키기 위해서 사용될 수 있다. 예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 바이오틴에 접합될 수 있고, 아비딘 또는 스트렙타비딘에 접합된 또 다른 단백질, 폴리펩타이드, 화합물 또는 담체에 연결될 수 있다. 예를 들어, 이러한 접합된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예를 들어, 진단 시스템에서 리포터(reporter)로서 사용될 수 있으며, 여기서 검출 가능한 신호-생성체는 아비딘 또는 스트렙타비딘에 접합된다. 이러한 결합쌍은 예를 들어, 또한 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 약제학적 목적에 적합한 담체를 비롯한 담체에 결합시키는데 사용될 수 있다. 하나의 비제한적 예는 문헌[Cao and Suresh, *Journal of Drug Targeting*, 8, 4, 257 (2000)]에 기재된 리포솜 제형이다. 이러한 결합쌍을 또한 사용하여 치료 활성제를 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 연결할 수 있다.

[0887] Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 변형 및 생산

[0888] 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 VHH인 표적화 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, VHH는 특정 생물학적 공급원 또는 특정 제조 방법에 제한되지 않는다. 예를 들어, VHH는 일반적으로 (1) 자연 발생 중쇄 항체의 V_HH 도메인의 단리에 의해서; (2) 자연 발생 V_HH 도메인을 암호화하는 뉴클레오타이드의 발현에 의해서; (3) 자연 발생 V_HH 도메인의 "인간화"에 의해서 또는 이러한 인간화된 V_HH 도메인을 암호화하는 핵산의 발현에 의해서; (4) 임의의 동물 종으로부터, 예컨대, 포유동물 종, 예컨대, 인간으로부터의 자연 발생 VH 도메인의 "낙타화(camelization)"에 의해서 또는 이러한 낙타화된 VH 도메인을 암호화하는 핵산의 발현에 의해서; (5) 당업계에 기재된 바와 같은 "도메인 항체" 또는 "Dab"의 "낙타화"에 의해서 또는 이러한 낙타화된 VH 도메인을 암호화하는 핵산의 발현에 의해서; (6) 당업계에 공지된 단백질, 폴리펩타이드 또는 다른 아미노산 서열을 제조하기 위한 합성 또는 반-합성 기술에 의해서; (7) 당업계에 공지된 핵산 합성을 위한 기술을 사용하는 VHH를 암호화하는 핵산을 제조한 후, 이렇게 획득된 핵산을 발현함으로써; 및/또는 (8) 상기 중 하나 이상의 임의의 조합에 의해서 획득될 수 있다.

[0889] 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 관심대상 표적에 대해 지향되는 자연 발생 중쇄 항체의 V_HH 도메인에 상응하는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 V_HH 서열은 일반적으로 낙타(Camelid)의 종을 관심

대상 표적에 기초한 분자(예를 들어, XCR1, Clec9A, CD8, SIRP1 α , FAP 등)로 적합하게 면역화시킴으로써(즉, 관심대상 표적에 대해 지향되는 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 상승시키기 위해서), 낙타로부터 적합한 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액 샘플 또는 B-세포의 임의의 샘플)을 수득함으로써, 그리고 임의의 적합하게 공지된 기술을 사용하여, 샘플로부터 출발하여 관심대상 표적에 대해 지향되는 V_HH 서열을 생성함으로써 생성되거나 수득될 수 있다. 일부 실시형태에서, 관심대상 표적에 대한 자연 발생 V_HH 도메인은 하기 라이브러리를 예를 들어, 관심대상 표적 또는 이의 적어도 일부분, 단편, 항원성 결정인자 또는 에피토프를 당업계에 공지된 1종 이상의 스크리닝 기술을 사용하여 스크리닝함으로써, 낙타 V_HH 서열의 미경험(naive) 라이브러리로부터 획득될 수 있다. 이러한 라이브러리는 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 W09937681, W00190190, W003025020 및 W003035694에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 미경험 V_HH 라이브러리로부터 유래된 개선된 합성 또는 반-합성 라이브러리는, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 W00043507에 기재된 바와 같은, 무작위 돌연변이생성 및/또는 CDR 서플링과 같은 기술에 의해 미경험 V_HH 라이브러리로부터 획득된 V_HH 라이브러리가 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 관심대상 표적에 대해 지향되는 V_HH 서열을 획득하기 위한 또 다른 기술은 중쇄 항체를 발현할 수 있는(즉, 관심대상 표적에 대해 지향되는 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 상승시키기 위해서) 트랜스제닉 포유동물을 적합하게 면역화시키고, 트랜스제닉 포유동물로부터의 적합한 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액 샘플 또는 B-세포의 임의의 샘플)을 획득하고, 이어서 임의의 적합한 공지된 기술을 사용하여, 샘플로부터 출발하여 XCR1에 대해 지향되는 V_HH 서열을 생성시키는 것을 포함한다. 예를 들면, 이러한 목적을 위해서, W002085945 및 W004049794호(전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)에 기재된 추가의 방법 및 기술 및 중쇄 항체-발현 마우스가 사용될 수 있다.

[0890] 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 즉, 자연 발생 V_HH 서열의 아미노산 서열 내의(및 특히 프레임 워크 서열 내의) 하나 이상의 아미노산 잔기를 인간으로부터의 종래의 4-쇄 항체로부터의 VH 도메인 내의 상응하는 위치(들)에서 발생하는 아미노산 잔기 중 하나 이상에 의해서 대체함으로써, "인간화된" VH를 포함한다. 이는 당업계에 공지된 인간화 기술을 사용하여 수행할 수 있다. 일부 실시형태에서, 가능한 인간화 치환 또는 인간화 치환의 조합은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, VH의 서열과 자연 발생 인간 VH 도메인의 서열을 비교함으로써 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간화 치환은 생성된 인간화된 VH가 여전히 유리한 기능적 특성을 보유하도록 선택된다. 일반적으로, 인간화의 결과로서, 본 발명의 VH는 상응하는 자연 발생 V_HH 도메인과 비교하여, 우호적인 특성, 예를 들어, 감소된 면역원성과 같은 유리한 특성을 여전히 보유하지만, 보다 "인간-유사성"이 될 수 있다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 인간화된 VH는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식으로 획득될 수 있고, 따라서 출발 물질로서 자연 발생 V_HH 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 사용하여 획득된 폴리펩타이드로 엄격하게 제한되지 않는다.

[0891] 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 즉, 종래의 4-쇄 항체로부터의 자연 발생 VH 도메인의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 낙타의 중쇄 항체의 V_HH 도메인 내의 상응하는 위치(들)에서 발생하는 하나 이상의 아미노산 잔기에 의해서 대체함으로써, "낙타화"된 VH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 "낙타화" 치환은 VH-VL 계면을 형성하고/하거나 이에 존재하는 아미노산 위치, 및/또는 소위 낙타과에 특징적 잔기(Camelidae hallmark residue)에 삽입된다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 W09404678 참조). 일부 실시형태에서, 낙타화된 VH를 생성하거나 설계하기 위한 출발 물질 또는 출발 점으로서 사용되는 VH 서열은 포유동물로부터의 VH 서열, 예를 들어, 인간의 VH 서열, 예를 들어, VH3 서열이다. 각종 실시형태에서, 낙타화된 VH는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식(즉, 상기 (1) 내지 (8)에서 나타난 바와 같은)으로 획득될 수 있으므로 출발 물질로서 자연 발생 VH 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 사용하여 수득된 폴리펩타이드에 엄격하게 제한되지 않는다.

[0892] 각종 실시형태에서, "인간화" 또는 "낙타화" 둘 모두는 자연 발생 V_HH 도메인 또는 VH 도메인 각각을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한 후, 당업계에 공지된 방식으로 뉴클레오타이드 서열 내의 하나 이상의 코돈을 새로운 뉴클레오타이드 서열이 각각 "인간화된" 또는 "낙타화된" VH를 암호화하도록 하는 방식으로 변화시킴으로써 수행할 수 있다. 이어서 이러한 핵산은 당업계에 공지된 방식으로 발현되어, 본 발명의 목적한 VH를 제공할 수 있다. 대안적으로, 자연 발생 V_HH 도메인 또는 VH 도메인 각각의 아미노산 서열을 기반으로 하여, 본 발명의 목적하는 인간화된 또는 낙타화된 VH의 아미노산 서열을 설계하고, 이어서 당업계의 펩타이드 합성을 위한 기술을 사용하여 새로(de novo) 합성할 수 있다. 또한, 자연 발생 V_HH 도메인 또는 VH 도메인 각각의 아미노

산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 기반으로 하여, 목적하는 인간화된 또는 낙타화된 VH를 각각 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 설계하고, 이어서 당업계에 공지된 핵산 합성을 위한 기술을 사용하여 새로 합성할 수 있으며, 그 후 이렇게 수득된 핵산을 당업계에 공지된 방식으로 발현시켜, 본 발명의 목적한 VH를 제공할 수 있다. 자연 발생 VH 서열 또는 V_HH 서열로부터 출발하여, 본 발명의 VH 및/또는 이를 암호화하는 핵산을 수득하기 위한 다른 적합한 방법 및 기술은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 하나 이상의 자연 발생 VH 서열 (예를 들어, 하나 이상의 FR 서열 및/또는 CDR 서열), 하나 이상의 자연 발생 V_HH 서열의 하나 이상의 부분(예를 들어, 하나 이상의 FR 서열 또는 CDR 서열) 및/또는 하나 이상의 합성 또는 반-합성 서열을 적합한 방식으로 조합함으로써 본 발명의 VH 또는 이를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 또는 핵산을 제공할 수 있다.

[0893] 본 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 생산하는 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. 예를 들어, 본 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 암호화하는 DNA 서열은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 합성 DNA 서열을 예를 들어, 발현 제어 서열을 비롯한 다른 적절한 뉴클레오타이드 서열에 결합시킴으로써, 목적하는 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 유전자 발현 작제물을 생산할 수 있다. 따라서, 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리된 핵산을 제공한다.

[0894] 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 핵산은 발현 벡터 내로 혼입(결찰)될 수 있으며, 이는 형질주입, 형질전환 또는 형질도입 기술을 통해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 핵산은 레트로바이러스 형질도입에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 예시적인 숙주 세포는 이. 콜라이(*E.coli*) 세포, 중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary: CHO) 세포, 인간 배아 신장 293(HEK 293) 세포, HeLa 세포, 새끼 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 인간 간세포 암종 세포(예를 들어, Hep G2), 및 골수종 세포이다. 형질전환된 숙주 세포는 숙주 세포가 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 유전자를 발현하도록 하는 조건 하에서 성장될 수 있다. 따라서, 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 각종 실시형태에서, 본 발명은 이러한 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다.

[0895] 구체적인 발현 및 정제 조건은 사용된 발현 시스템에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 유전자가 이. 콜라이 내에서 발현되는 경우, 이는 먼저 적합한 박테리아 프로모터로부터 하류에 가공된 유전자, 예컨대, Trp 또는 Tac, 및 원핵 세포 신호 서열을 위치시킴으로써 발현 벡터 내로 클로닝된다. 다른 예에서, 가공된 유전자가 진핵 숙주 세포, 예컨대, CHO 세포 내에서 발현되는 경우, 이것은 먼저 예를 들어, 적합한 진핵세포 프로모터, 분비 신호, 인핸서 및 다양한 인트론을 함유하는 발현 벡터 내로 삽입된다. 유전자 작제물은 형질주입, 형질전환 또는 형질도입 기술을 사용하여 숙주 세포 내로 도입될 수 있다.

[0896] 본 발명의 기술의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 단백질의 발현을 허용하는 조건 하에서 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 발현 벡터가 형질주입된 숙주 세포를 성장시킴으로써 생산될 수 있다. 발현 후, 단백질은 당업계에 널리 공지된 기술, 예를 들어, 친화도 태그, 예를 들어, 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST) 및 히스티딘(His) 태그를 사용하거나 크로마토그래피에 의해 수거하고 정제될 수 있다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 His 태그를 포함한다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 His 태그 및 His 태그의 절단을 허용하기 위한 단백질분해 부위를 포함한다.

[0897] 따라서, 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 핵산을 제공한다. 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0898] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 2개 이상의 표적화 모이어티 및/또는 신호전달체를 포함하는 임의의 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 변형 및 생산을 위해서 쉽게 개작될 수 있다.

[0899] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 생체내, 예를 들어, 환자에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 암호화하는 핵산의 형태로 투여될 수 있다. 각종 실시형태에서, 핵산은 DNA 또는 RNA이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 변형된 mRNA, 1종 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 mRNA에 의해서 암호화된다. 일부 실시형태에서, 변형된 mRNA는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미

국 특허 제8,278,036호에서 발견되는 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 mRNA는 m5C, m5U, m6A, s2U, Ψ 및 2'-O-메틸-U 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 중 하나 이상을 암호화하는 변형된 mRNA를 투여하는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 포함하는 유전자 요법 벡터에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 포함하는 유전자 요법 방법에 관한 것이다. 각종 실시형태에서, 핵산은 종양용해성 바이러스(oncolytic virus), 예를 들어, 아데노바이러스, 레오바이러스, 홍역, 단순 포진, 뉴캐슬병 바이러스(Newcastle disease virus) 또는 박시니아(Vaccinia)의 형태이다.

[0900] 약제학적으로 허용 가능한 염 및 부형제

[0901] 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 충분히 염기성인 작용기를 보유할 수 있으며, 이것은 무기산 또는 유기산 또는 카복실기와 반응할 수 있고, 이것 무기 또는 유기 염기와 반응하여, 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 당업계에서 널리 공지된 바와 같은, 약제학적으로 허용 가능한 산으로부터 형성된다. 이러한 염은 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) 및 The Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002]에 열거된 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0902] 약제학적으로 허용 가능한 염은 비-제한적 예로서, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 나이트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르trate이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르테이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 폼에이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 캄포르설포네이트, 파모에이트, 페닐아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 아크릴레이트, 클로로벤조에이트, 다이나이트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 나프탈렌-2-벤조에이트, 아이소부티레이트, 페닐부티레이트, α-하이드록시부티레이트, 부틴-1,4-다이카복실레이트, 헥신-1,4-다이카복실레이트, 카프레이트, 카프릴레이트, 신나메이트, 글리콜레이트, 헵타노에이트, 히푸레이트, 말레이트, 하이드록시말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 니코티네이트, 프탈레이트, 테라프탈레이트, 프로피올레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 세바케이트, 수베레이트, p-브로모벤젠설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 에틸설포네이트, 2-하이드록시에틸설포네이트, 메틸설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1,5-설포네이트, 자일렌설포네이트, 및 타르타레이트 염을 포함한다.

[0903] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 또한 산성 작용기, 예를 들어, 카복실산 작용기, 및 염기를 갖는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 적합한 염기는 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 및 리튬의 수산화물; 알칼리 토금속, 예를 들어, 칼슘 및 마그네슘의 수산화물; 다른 금속, 예를 들어, 알루미늄 및 아연의 수산화물; 암모니아, 및 유기 아민, 예를 들어, 치환되지 않거나 하이드록시-치환된 모노-, 다이- 또는 트라이-알킬아민, 다이사이클로헥실아민; 트라이부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 다이에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-OH-저급 알킬아민), 예를 들어, 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민, 2-하이드록시-3급-부틸아민 또는 트리스-(하이드록시메틸)메틸아민, N,N-다이-저급 알킬-N-(하이드록실-저급 알킬)-아민, 예를 들어, N,N-다이에틸-N-(2-하이드록시에틸)아민 또는 트라이-(2-하이드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아미노산, 예를 들어, 아르기닌, 라이신 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0904] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태이다.

[0905] 약제학적 조성물 및 제형

[0906] 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 본 명세서에 기재된 임의의 다른 치료제의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 임의의 약제학적 조성물은 대상체에게 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물의 성분으로서 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 적합한 양의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 선택적으로 포함하여 적절한 투여용 형태를 제공할 수 있다.

- [0907] 각종 실시형태에서, 약제학적 부형제는 액체, 예를 들어, 물 및 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 것을 포함하는 오일, 예를 들어, 땅콩 오일, 대두 오일, 광유, 참기름 등일 수 있다. 약제학적 부형제는 예를 들면, 염수, 아카시아 검, 젤라틴, 전분 페이스트, 활석, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 유회제, 및 착색제를 사용할 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 대상체에게 투여되는 경우 멸균성이다. 물은 본 명세서에 기재된 임의의 작용제가 정맥내 투여되는 경우 유용한 부형제이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스와 및 글리세롤 용액은 또한 구체적으로 주사 가능한 용액을 위한 액체 부형제로서 사용될 수 있다. 적합한 약제학적 부형제는 또한 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 곡물, 백악, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조탈지 우유, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 작용제는 경우에 따라, 또한 소량의 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 부형제의 다른 예는 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995)]에 기재되어 있다.
- [0908] 본 발명은 다양한 제형으로 기재된 약제학적 조성물(및/또는 추가의 치료제)를 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 치료제)는 용액, 현탁제, 에멀션, 점적액, 정제, 환제, 펠렛, 캡슐, 액체를 함유하는 캡슐, 젤라틴 캡슐, 분말, 지속-방출성 제형, 좌제, 에멀션, 에어로졸, 스프레이, 현탁제, 동결건조된 분말, 동결된 현탁제, 건조된 분말의 형태 또는 사용에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 캡슐의 형태로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 조성물은 정제의 형태로 존재한다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 연질-겔 캡슐 형태로 제형화된다. 추가의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 젤라틴 캡슐의 형태로 제형화된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 액체로서 제형화된다.
- [0909] 필요한 경우, 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 작용제)은 또한 가용화제를 포함할 수 있다. 또한, 작용제는 당업계에 공지된 적합한 비히클 또는 전달 장치로 전달될 수 있다. 본 명세서에 요약한 병용 요법은 단일 전달 비히클 또는 전달 장치로 동시-전달될 수 있다.
- [0910] 본 발명의 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 작용제)을 포함하는 제형은 편리하게는 단위 투여형으로 존재할 수 있고, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 이러한 방법은 일반적으로 치료제를 하나 이상의 보조 성분을 구성하는, 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 전형적으로, 제형은 치료제를 액체 담체, 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 함께 균일하게 그리고 친밀하게 회합시키고, 이어서 필요할 경우 생성물을 목적하는 제형의 투여형으로 성형(예를 들어, 습식 또는 건식 과립화, 분말 블렌드 등, 그 후 당업계에 공지된 통상의 방법을 사용한 타정)함으로써 제조한다.
- [0911] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 작용제)은 본 명세서에 기재된 투여 방식을 위해 조정된 조성물로서 일상적인 과정에 따라 제형화된다.
- [0912] 투여 경로는 예를 들어, 경구, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 설하, 비강내, 뇌내, 질내, 경피, 직장, 흡입에 의해 또는 국소를 포함한다. 투여는 국지적 또는 전신일 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 경구로 수행한다. 또 다른 실시형태에서, 투여는 비경구 주사에 의해서 진행된다. 투여 방식은 의사의 판단에 남겨질 수 있으며, 부분적으로 의학적 병태의 부위에 좌우된다. 대부분의 경우에서, 투여는 본 명세서에 기재된 임의의 작용제의 혈류 내로의 방출을 야기한다.
- [0913] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 경구 투여용으로 조정된 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다. 경구 전달용 조성물은 정제, 로젠지, 수성 또는 오일성 현탁제, 과립, 분말, 에멀션, 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르(elixir)의 형태일 수 있다. 경구 투여된 조성물은 1종 이상의 작용제, 예를 들어, 감미제, 예를 들면, 프럭토스, 아스파탐 또는 사카린; 풍미제, 예를 들어, 페퍼민트, 윈터그린의 오일 또는 체리; 착색제; 및 보존제를 포함함으로써, 약제학적으로 기호성이 있는 제제를 제공할 수 있다. 더욱이, 정제형 또는 환제형에서, 조성물은 위장관내에서 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 코팅됨으로써 연장된 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공할 수 있다. 본 명세서에 기재된 삼투압적으로 활성으로 구동되는 임의의 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 주변의 선택적으로 투과성인 막은 또한 경구 투여된 조성물에 적합하다. 이러한 후자의 플랫폼에서, 캡슐 주변 환경으로부터의 유체는 구동 화합물에 의해 흡수되고, 이러한 구동 화합물은 팽윤되어 작용제 또는 작용제 조성물을 구멍을 통해 전이시킨다. 이러한 전달 플랫폼은 즉시 방출형 제형의 스파이킹된 프로파일(spiked profile)과는 대조적인 것으로서 필수적으로 0차수의 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 시간-지연된 물질, 예를 들어, 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트가 또한 유용

할 수 있다. 경구 조성물은 표준 부형제, 예컨대, 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로스 및 탄산마그네슘을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 부형제는 약제학적 등급이다. 활성 화합물에 더하여, 현탁제는 현탁화제, 예컨대, 에톡실화된 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스터, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가, 트라가칸트 등 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0914] 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 및 동맥내 주사 및 주입)용으로 적합한 투여형은 예를 들어, 용액, 현탁제, 분산제, 에멀션 등을 포함한다. 이들은 또한 멸균 고체 조성물(예를 들어, 동결건조된 조성물)의 형태로 제조될 수 있으며, 이는 사용 직전에 멸균 주사 가능한 매질 속에 용해되거나 현탁될 수 있다. 이들은 예를 들어, 당업계에 공지된 현탁화제 또는 분산제를 포함할 수 있다. 비경구 투여용으로 적합한 제형 성분은 멸균 희석제, 예를 들어, 주사용수, 멸균 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아, 예를 들어, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 아황산나트륨; 킬레이트제, 예를 들어, EDTA; 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 강직성 조절용 작용제, 예를 들어, 염화나트륨 또는 텍스트로스를 포함한다.

[0915] 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리학적 염수, 정균수(bacteriostatic water), Cremophor ELTM(바스프사(BASF), 미국 뉴저지주 파르시파나 소재) 또는 인산염 완충 염수(PBS)를 포함한다. 담체는 제조 및 저장 조건 하에서 안정할 수 있으며, 미생물에 대해 보존되어야 한다. 담체는 용매 또는 예를 들어, 물, 에탄올, 글리콜(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 분산 매질일 수 있다.

[0916] 본 명세서에 제공된 조성물은 단독으로 또는 다른 적합한 성분과 함께, 흡입을 통해 투여될 에어로졸 제형(즉, "네블라이징되는")으로 제조될 수 있다. 에어로졸 제형은 가압된 허용 가능한 추진제, 예를 들어, 다이클로로다이플루오로메탄, 프로판, 질소 등 중에 위치할 수 있다.

[0917] 본 명세서에 기재된 임의의 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 작용제)은 제어-방출 또는 지연-방출 수단에 의해 또는 당업자에게 널리 알려진 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 예는 미국 특허 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 및 5,733,556에 기술된 것을 포함하지만 이들로 제한되지 않으며, 이들 각각은 이의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다. 이러한 투여형은 예를 들어, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투압 시스템, 다층 코팅, 미세입자, 리포솜, 미세구 또는 이들의 조합물을 사용하여 1종 이상의 활성 성분의 제어된- 또는 지속된-방출을 제공함으로써 다양한 비율로 목적인 방출 프로파일을 제공하는데 유용할 수 있다. 당업자에게 공지된 적합한 제어된- 또는 지속된-방출 제형, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것은 본 명세서에 기재된 작용제의 활성 성분과 함께 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명은 경구 투여용으로 적합한 단일 단위 투여형, 예를 들어, 비제한적으로, 정제, 캡슐, 겔캡(gelcap), 및 제어된- 또는 지속된-방출을 위해 채택된 카플렛(caplet)을 제공한다.

[0918] 활성 성분의 제어된- 또는 지속된 방출은 다양한 조건, 예를 들어, 그러나 이에 제한되지 않는 pH에서의 변화, 온도에 있어서의 변화, 적절한 파장의 광에 의한 자극, 효소의 농도 또는 이용성, 물의 농도 또는 이용가능성 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물에 의해 자극될 수 있다.

[0919] 또 다른 실시형태에서, 제어된-방출 시스템은 치료될 표적 영역에 근접하게 위치시킴으로써, 전신 용량의 분획(fraction) 만을 필요로 할 수 있다(예를 들어, 문헌[Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조). 문헌[Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533]의 검토에서 논의된 다른 제어된-방출 시스템을 사용할 수 있다.

[0920] 약제학적 제형은 바람직하게는 멸균성이다. 멸균은 예를 들어, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 달성할 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 필터 멸균화를 동결건조 및 재구성 전 또는 후에 수행할 수 있다.

[0921] 투여 및 투여량

[0922] 본 발명에 따라 투여될 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 급성 용량은 특정 투여형 및 투여 방식에 따라 달라질 것임을 인지할 것이다. Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 작용을 변형시킬 수 있는 많은 인자(예를 들어, 체중, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 대상체의 상태, 약물 조합, 유전적 성형 및 반응 민감성)이 당업자에 의해 고려될 수 있다. 투여는 연속적으로 또는 하나 이상의 별개의 용량으로 최대

허용된 용량 내에서 수행될 수 있다. 제공된 세트의 상태에 대한 최적의 투여 속도는 통상의 투여량 투여 시험을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다.

[0923] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 적합한 투여량은 약 0.01mg/kg 내지 약 10g/대상체의 체중 kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 1g/대상체의 체중 kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/대상체의 체중 kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 10mg/대상체의 체중 kg, 예를 들어, 약 0.01mg/kg, 약 0.02mg/kg, 약 0.03mg/kg, 약 0.04mg/kg, 약 0.05mg/kg, 약 0.06mg/kg, 약 0.07mg/kg, 약 0.08mg/kg, 약 0.09mg/kg, 약 0.1mg/kg, 약 0.2mg/kg, 약 0.3mg/kg, 약 0.4mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.6mg/kg, 약 0.7mg/kg, 약 0.8mg/kg, 약 0.9mg/kg, 약 1mg/kg, 약 1.1mg/kg, 약 1.2mg/kg, 약 1.3mg/kg, 약 1.4mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.6mg/kg, 약 1.7mg/kg, 약 1.8mg/kg, 1.9mg/kg, 약 2mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 6mg/kg, 약 7mg/kg, 약 8mg/kg, 약 9mg/kg, 약 10mg/체중 kg, 약 100mg/체중 kg, 약 1g/체중 kg, 약 10g/체중 kg(이들 사이의 임의의 값 및 범위 포함)의 범위이다.

[0924] 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 개별 용량은 예를 들어, 단위 투여형당 약 0.01mg 내지 약 100g, 약 0.01mg 내지 약 75g, 약 0.01mg 내지 약 50g, 약 0.01mg 내지 약 25g, 약 0.01mg 내지 약 10g, 약 0.01mg 내지 약 7.5g, 약 0.01mg 내지 약 5g, 약 0.01mg 내지 약 2.5g, 약 0.01mg 내지 약 1g, 약 0.01mg 내지 약 100mg, 약 0.1mg 내지 약 100mg, 약 0.1mg 내지 약 90mg, 약 0.1mg 내지 약 80mg, 약 0.1mg 내지 약 70mg, 약 0.1mg 내지 약 60mg, 약 0.1mg 내지 약 50mg, 약 0.1mg 내지 약 40mg의 활성 성분, 약 0.1mg 내지 약 30mg, 약 0.1mg 내지 약 20mg, 약 0.1mg 내지 약 10mg, 약 0.1mg 내지 약 5mg, 약 0.1mg 내지 약 3mg, 약 0.1mg 내지 약 1mg 또는 단위 투여형당 약 5mg 내지 약 80mg을 함유하는 단위 투여형으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 단위 투여형은 약 0.01mg, 약 0.02mg, 약 0.03mg, 약 0.04mg, 약 0.05mg, 약 0.06mg, 약 0.07mg, 약 0.08mg, 약 0.09mg, 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg, 약 0.7mg, 약 0.8mg, 약 0.9mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 200mg, 약 500mg, 약 1g, 약 2.5g, 약 5g, 약 10g, 약 25g, 약 50g, 약 75g, 약 100g(이들 사이의 임의의 값 및 범위 포함)일 수 있다.

[0925] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 100g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 75g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 50g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 25g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 10g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 7.5g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 5g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 2.5g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 1g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 100mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 100mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 95mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 90mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 85mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 80mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 75mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 70mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 65mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 60mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 55mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 50mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 45mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 40mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 35mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 30mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 25mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 20mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 15mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 10mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 5mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 3mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 1mg 또는 일 단위로 약 5mg 내지 약 80mg의 양으로 투여된다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 약 0.01mg, 약 0.02mg, 약 0.03mg, 약 0.04mg, 약 0.05mg, 약 0.06mg, 약 0.07mg, 약 0.08mg, 약 0.09mg, 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg, 약 0.7mg, 약 0.8mg, 약 0.9mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 200mg, 약 500mg, 약 1g, 약 2.5g, 약 5g, 약 7.5g, 약 10g, 약 25g, 약 50g, 약 75g, 약 100g(이들 사이의 임의의 값 및 범위 포함)일 단위로 용량으로 투여된다.

[0926] 본 발명의 특정 실시형태에 따라서, 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어, 1일 1회 초과(예를 들어, 매일 약 2회, 약 3회, 약 4회, 약 5회, 약 6회, 약 7회, 약 8회, 약 9회 또는 약 10회), 1일당 약 1회, 약 격일당, 약 3일마다, 주당 약 1회, 2주당 약 1회, 매달마다 약 1회, 2개월마다 약 1회, 3개월마다 약 1회, 6개월마다 약 1회 또는 매년 약 1회 투여될 수 있다.

[0927] 비용 요법 및 추가 치료제

[0928] 각종 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 추가의 치료제(들)과 함께 공동 투여된다. 공동 투여는 동시

또는 순차적일 수 있다.

- [0929] 일 실시형태에서, 추가 치료제 및 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 대상체에게 동시에 투여된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "동시에"는 추가 치료제 및 Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 약 60분 이하, 예를 들어, 약 30분 이하, 약 20분 이하, 약 10분 이하, 약 5분 이하 또는 약 1분 이하의 시간 분리로 투여됨을 의미한다. 추가 치료제 및 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 투여는 단일 제형(예를 들어, 추가 치료제 및 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 포함하는 제형) 또는 별개의 제형(예를 들어, 추가 치료제를 포함하는 제1 제형 및 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 포함하는 제2 제형)의 동시 투여에 의해 이루어질 수 있다.
- [0930] 동시-투여는 치료제의 투여 시간이 추가 치료제 및 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 약리학적 활성도가 시간내에 오버랩됨으로써 조합된 치료 효과를 발휘하는 경우에는, 치료제가 동시에 투여될 필요가 없다. 예를 들어, 추가 치료제 및 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "순차적으로"는 추가 치료제 및 Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 약 60분 이상의 시간 분리로 투여됨을 의미한다. 예를 들어, 추가 치료제와 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 순차적 투여 사이의 시간은 약 60분 이상, 약 2시간 이상, 약 5시간 이상, 약 10시간 이상, 약 1일 이상, 약 2일 이상, 약 3일 이상, 약 1주 이상의 이격, 약 2주 이상의 이격 또는 약 1개월 이상 이격될 수 있다. 최적의 투여 시간은 대사율, 배출, 및/또는 투여되는 추가 치료제 및 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 약동학적 활성도에 의존할 것이다. 추가 치료제 또는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 먼저 투여할 수 있다.
- [0931] 동시-투여는 또한 치료제가 동일한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 필요는 없다. 오히려, 이러한 치료제는 임의의 적절한 경로, 예를 들어, 비경구로 또는 비-경구로 투여될 수 있다.
- [0932] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 또 다른 치료제와 동시-투여되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 이러한 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 추가 치료제는 작용제가 단독요법의 맥락에서 사용되는 경우 사용된 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다.
- [0933] 일부 실시형태에서, 본 발명은 추가 치료제로서 화학치료제에 관한 것이다. 예를 들어, 비제한적으로, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 화학치료제의 이러한 조합은 본 명세서의 어딘가에 기술된 바와 같이, 암의 치료에 있어서의 용도가 발견된다. 화학치료제의 예는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 알킬화제, 예컨대, 티오테파 및 시톡산(CYTOXAN) 사이클로포스파마이드; 알킬 설포네이트, 예컨대, 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대, 벤조도파, 카보퀴온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대, 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아마이드, 트라이에틸렌렌티오포스포르아마이드 및 트리메틸올로멜라민; 아세토게닌(예를 들어, 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리 스타틴; CC-1065(이의 아조젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신(예를 들어, 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 두오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰기스타틴; 질소 머스타드, 예컨대, 클로람부실, 클로마파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔판, 노베티친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 나이트로스유레아, 예컨대, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대, 에네디인 항생제(예를 들어, 칼리체아미신, 특히 칼리체아미신감말 및 칼리체아미신 오메갈(예를 들어, 문헌[Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994) 참조); 다이네미신, 예를 들어, 다이네미신 A; 비포스포네이트, 예를 들어, 클로드로네이트; 에스퍼라미신; 뿐만 아니라 에오카르지노스타틴 발색단 및 관련 크로모단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 클로로마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르루이신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN) 독소루비신(몰폴리노-독소루비신, 사이아노몰폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시 독소루비신 포함), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예를 들어, 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사산물, 예컨대, 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예를 들어, 데놈테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예를 들어, 플루다라빈, 6-머캅토프린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들어, 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로젠, 예를 들어, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오 스타탄, 테스톨락톤; 항-아드레날, 예를 들어, 미노글루테쓰이미드, 미토탄, 트릴로스타탄; 엽산 보충제, 예컨대, 프

롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산 트렌; 에다트랙세이트; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 마이탄시노이드, 예컨대, 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아 존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카르바진; PSK 다당류 복합체(JHS 내츄럴 프리덕츠사(JHS Natural Products), 미국 오레곤주 유젠 소재); 라죽산; 리죽신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리초테센(예를 들어, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, TAXOL 파클리탁셀(브리스톨 마이어스 스쿼 온콜로지사(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴 소재), ABRAXANE 크레모포-무함유, 파클리탁셀의 알부민-가공된 나노입자 제형(아메리칸 파마슈티컬 파트너스사(American Pharmaceutical Partners), 미국 사우스버그 111. 소재), 및 TAXOTERE 독세탁셀(롱 프랑 로러사(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니 소재); 클로란부실(chloranbucil); GEMZAR 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토타렉세이트; 백금 유사체, 예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산 트론; 빈크리스틴; NAVELBINE. 비노렐빈; 노반트론; 테니포사이드; 에다트랙세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 크셀로다; 이반드로네이트; 이리노테칸(Camptosar, CPT-11)(이리노테칸과 5-FU 및 류코보린의 치료 요법 포함); 토포이소머라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니딘(DMFO); 레티노이드, 예컨대, 레티노산; 카페시타빈; 콤브레타스타틴; 류코보린(LV); 옥살리플라틴 치료 요법(FOLFOX)을 포함하는 옥살리플라틴; 라파티닙(Tykerb); PKC- α 의 저해제, Raf, H-Ras, EGFR(예를 들어, 세포 증식을 감소시키는 에를로티닙(Tarceva)) 및 VEGF-A) 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체. 또한, 치료 방법은 방사선의 사용을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 치료 방법은 추가로 광역학 요법의 사용을 추가로 포함할 수 있다.

[0934] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 화학치료제를 사용하는 병용 요법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 화학치료제로 치료 중인 환자에게 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 DNA-인터칼레이팅제(intercalating agent), 예컨대, 비제한적으로, 독소루비신, 시스플라틴, 다우노루비신 및 에피루비신이다. 실시형태에서, DNA-인터칼레이팅제는 독소루비신이다.

[0935] 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 독소루비신과 공동 투여되는 경우 상승적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양 또는 암을 치료에 사용하기 위해서 독소루비신과 공동 투여되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 독소루비신의 공동 투여는 종양 또는 암을 감소 또는 제거하거나 종양 또는 암의 성장 및/또는 진행 및/또는 전이를 둔화시키도록 상승작용적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 독소루비신의 조합물은 단독요법의 맥락에서 단독으로 사용되는 작용제와 비교하는 경우 개선된 안전성 프로파일을 나타낼 수 있다. 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 독소루비신은 작용제가 단독요법의 맥락에서 사용되는 경우 사용된 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 돌연변이된 인터페론, 예컨대, 돌연변이된 IFN α 2를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 돌연변이된 IFN α 2는 서열번호 1 또는 서열번호 2를 참고하여 148, 149 및 153번 위치에 하나 이상의 돌연변이, 예컨대, 치환 M148A, R149A 및 L153A를 포함한다.

[0936] 일부 실시형태에서, 본 발명은 1종 이상의 면역-조절제, 예를 들어, 비제한적으로, 면역 면역관문을 조절하는 작용제와의 병용 요법에 관한 것이다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 PD-1, PD-L1 및 PD-L2 중 1종 이상을 표적으로 한다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 PD-1 저해제이다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 PD-1, PD-L1 및 PD-L2 중 1종 이상에 대해서 특이적인 항체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 항체, 예컨대, 비제한적으로, 니볼루맵(ONO-4538/BMS-936558, MDX1106, OPDIVO, 브리스톨 마이어스 스쿼사), 켈트루리주맵(KEYTRUDA, 머크사), 피달리주맵(CT-011, 큐어 테크사), MK-3475(머크사), BMS 936559(브리스톨 마이어스 스쿼사), MPDL3280A(로슈사)이다. 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 CD137 또는 CD137L 중 1종 이상을 표적으로 한다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 CD137 또는 CD137L에 대해서 특이적인 항체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 항체, 예를 들어, 비제한적으로, 우렐루맵(BMS-663513 및 항-4-1BB 항체로 공지됨)이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 고정 종양 및/또는 B-세포 비-호지킨 림프종 및/또는 두경부암 및/또는 다발성 골수종의 치료용 우렐루맵(선택적으로 니볼루맵, 리틸루맵 및 우렐루맵 중 1종 이상과 함께)과 조합된다. 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 CTLA-4, AP2M1, CD80, CD86, SHP-2, 및 PPP2R5A 중 하나 이상을 표적으로 하는 작용제이다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 CTLA-4, AP2M1,

CD80, CD86, SHP-2, 및 PPP2R5A 중의 하나 이상에 대해 특이적인 항체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 항체, 예를 들어, 비제한적 방식으로, 이필리무맵(MDX-010, MDX-101, Yervoy, BMS) 및/또는 트레멜리무맵(화이자사(Pfizer))이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 흑색종, 전립선암, 및 폐암 중 하나 이상의 치료용 이필리무맵(선택적으로 바비투시맵)과 조합된다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 CD20을 표적화한다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 항체 특이적인 CD20이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 항체, 예를 들어, 비제한적 방식으로, 오파투무맵(GENMAB), 오비누투주맵(GAZYVA), AME-133v(APPLIED MOLECULAR EVOLUTION), 오크렐리주맵(GENENTECH), TRU-015(TRUBION/EMERGENT), 벨투주맵(IMMU-106)이다.

[0937] 일부 실시형태에서, 본 발명은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 면역관문 저해제를 사용하는 병용 요법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 면역관문 저해제로 치료 중인 환자에게 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 PD-1, PD-L1, PD-L2 및 CTLA-4(본 명세서에 기재된 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2 및 항-CTLA-4 작용제 중 임의의 것) 중 하나 이상을 표적으로 하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 니볼루맵(ONO-4538/BMS-936558, MDX1106, OPDIVO, 브리스톨 마이어스 스쿼사), 캄브롤리주맵(KEYTRUDA, 머크사), 피딜리주맵(CT-011, 큐어 테크사), MK-3475(머크사), BMS 936559(브리스톨 마이어스 스쿼사), MPDL3280A(로슈사), 이필리무맵(MDX-010, MDX-101, Yervoy, BMS) 및 트레멜리무맵(화이자사) 중 하나 이상이다. 실시형태에서, 면역관문 저해제는 PD-L1에 대한 항체이다.

[0938] 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 항-PD-L1 항체와 공동 투여되는 경우 상승적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양 또는 암을 치료에 사용하기 위해서 항-PD-L1 항체와 공동 투여되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 항-PD-L1 항체의 공동 투여는 종양 또는 암을 감소 또는 제거하거나 종양 또는 암의 성장 및/또는 진행 및/또는 전이를 둔화시키도록 상승작용적으로 작용한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 항-PD-L1 항체의 조합물은 단독요법의 맥락에서 단독으로 사용되는 작용제와 비교하는 경우 개선된 안전성 프로파일을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 항-PD-L1 항체는 작용제가 단독요법의 맥락에서 사용되는 경우 사용된 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 돌연변이된 인터페론, 예컨대, 돌연변이된 IFN α 2를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 돌연변이된 IFN α 2는 서열번호 1 또는 서열번호 2를 참고하여 148, 149 및 153번 위치에 하나 이상의 돌연변이, 예컨대, 치환 M148A, R149A 및 L153A를 포함한다.

[0939] 일부 실시형태에서, 본 발명은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 면역억제제를 사용하는 병용 요법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 면역억제제로 치료 중인 환자에게 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 것에 관한 것이다. 실시형태에서, 면역억제제는 TNF이다.

[0940] 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 TNF와 공동 투여되는 경우 상승적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양 또는 암을 치료에 사용하기 위해서 TNF와 공동 투여되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 TNF의 공동 투여는 종양 또는 암을 감소 또는 제거하거나 종양 또는 암의 성장 및/또는 진행 및/또는 전이를 둔화시키도록 상승작용적으로 작용한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 TNF의 조합물은 단독요법의 맥락에서 단독으로 사용되는 작용제와 비교하는 경우 개선된 안전성 프로파일을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 TNF는 작용제가 단독요법의 맥락에서 사용되는 경우 사용된 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 돌연변이된 인터페론, 예컨대, 돌연변이된 IFN α 2를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 돌연변이된 IFN α 2는 서열번호 1 또는 서열번호 2를 참고하여 148, 149 및 153번 위치에 하나 이상의 돌연변이, 예컨대, 치환 M148A, R149A 및 L153A를 포함한다.

[0941] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 요법과 조합하여 투여되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양 또는 암의 치료에서 CAR T-세포 요법과 조합하여 사용되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 혈액계 종양의 치료에서 CAR T-세포 요법과 조합하여 사용되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 고형 종양의 치료에서 CAR T-세포 요법과 조합하여 사용되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 CAR T-세포의 사용은 종양 또는 암을 감소 또는 제거하거나 종양 또는 암의 성장 및/또는 진행 및/또는 전이를 둔화시키도록 상승작용적으로 작용한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CAR T-세포 분화를 유도한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CAR T-세포 증식을 유도한다. 각종 실시형태에서, 본 발명

의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CAR T 세포의 아네르기(anergy)를 예방한다.

[0942]

각종 실시형태에서, CAR T-세포 요법은 항원(예를 들어, 종양 항원)을 표적으로 하는 CAR T 세포, 예를 들어, 비제한적으로, 카보닉 언하이드라제 IX(CAIX), 5T4, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD38, CD47, CS1, CD138, Lewis-Y, L1-CAM, MUC16, ROR-1, IL13R α2, gp100, 전립선 줄기 세포 항원(PSCA), 전립선-특이적 막 항원(PSMA), B-세포 성숙 항원(BCMA), 인간 파필로마바이러스형 16 E6(HPV-16 E6), CD171, 플레이트 수용체 알파(FR-α), GD2, 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2), 메소텔린, EGFRvIII, 섬유아세포 활성화 단백질(FAP), 암배아 항원(CEA), 및 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGF-R2)뿐만 아니라 당업계에 널리 공지된 다른 종양 항원을 포함한다. 추가의 예시적인 종양 항원은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: MART-1/Melan-A, gp100, 다이펩티드 펩티다제 IV(DPP-IV), 아데노신 데아미나제-결합 단백질(ADAbp), 사이클로필린 b, 결장직장 관련 항원(CRC)-0017-1A/GA733, 암배아 항원(CEA) 및 이의 면역원성 에피토프 CAP-1 및 CAP-2, etv6, aml1, 전립선 특이적 항원(PSA) 및 이의 면역원성 에피토프 PSA-1, PSA-2, 및 PSA-3, T-세포 수용체/CD3-제타 쇄, MAGE-패밀리의 종양 항원(예를 들어, MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-Xp4 (MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-C4, MAGE-C5), GAGE-패밀리의 종양 항원(예를 들어, GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9), BAGE, RAGE, LAGE-1, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, 타이로시나제, p53, MUC 패밀리의 HER2/neu, p21ras, RCAS1, α-페도단백질, E-카드헤린, α-카테닌, β-카테닌, γ-카테닌, p120ctn, gp100 Pmel117, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, 선종성 결장 폴립증 단백질(APC), 포드린(fodrin), 콘넥신(Connexin) 37, Ig-유전형, p15, gp75, GM2 및 GD2 강글리오시드, 바이러스 생성물, 예를 들어, 인간 파필로마 바이러스 단백질, Smad 패밀리의 종양 항원, Imp-1, NA, EBV-암호화된 핵 항원(EBNA)-1, 니글리코젠 포스포릴라제, SSX-1, SSX-2(HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1 CT-7, c-erbB-2, CD19, CD37, CD56, CD70, CD74, CD138, AGS16, MUC1, GPNMB, Ep-CAM, PD-L1 및 PD-L2.

[0943]

예시적인 CAR T-세포 요법은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: JCAR014(쥬노 थे라퓨틱스사(Juno Therapeutics)), JCAR015(쥬노 थे라퓨틱스사), JCAR017(쥬노 थे라퓨틱스사), JCAR018(쥬노 थे라퓨틱스사), JCAR020(쥬노 थे라퓨틱스사), JCAR023(쥬노 थे라퓨틱스사), JCAR024(쥬노 थे라퓨틱스사), CTL019(노바티스사(Novartis)), KTE-C19(카이트 파마사(Kite Pharma)), BPX-401(벨리컴 파마슈티컬즈사(Bellicum Pharmaceuticals)), BPX-501(벨리컴 파마슈티컬즈사), BPX-601(벨리컴 파마슈티컬즈사), bb2121(블루버드 바이오사(Bluebird Bio)), CD-19 슬리핑 뷰티 세포(지오팜 온콜로지사(Ziopharm Oncology)), UCART19(셀렉티스사(Cellectis)), UCART123(셀렉티스사), UCART38(셀렉티스사), UCARTCS1(셀렉티스사), OXB-302(옥스포드 바이오 메디카사(Oxford BioMedica), MB-101(머스탕 바이오사(Mustang Bio)) 및 이노베이티브 셀룰러 थे라퓨틱스(Innovative Cellular Therapeutics)에 의해서 개발된 CAR T-세포.

[0944]

일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 3-인터페론, 글라티라머(glatiramer) 아세테이트, T-인터페론, IFN-β-2(미국 특허 공개 제 2002/0025304호), 스피로게르마늄(예를 들어, N-(3-다이메틸아미노프로필)-2-아자-8,8-다이메틸-8-게르마스피로 [4:5] 데칸, N-(3-다이메틸아미노프로필)-2-아자-8,8-다이메틸-8-게르마스피로 [4:5] 데칸, N-(3-다이메틸아미노프로필)-2-아자-8,8-다이프로필-8-게르마스피로 [4:5] 데칸 및 N-(3-다이메틸아미노프로필)-2-아자-8, 8-다이부틸-8-게르마스피로 [4:5] 데칸), 비타민 D 유사체(예를 들어, 1,25 (OH) 2D3(예를 들어, 미국 특허 제5,716,946호 참조)), 프로스타글란딘(예를 들어, 라타노프로스트, 브리모니딘, PGE1, PGE2 및 PGE3(예를 들어, 미국 특허 공개 제2002/0004525호 참조), 테트라사이클린 및 유도체(예를 들어, 미노사이클린 및 독시사이클린(예를 들어, 미국 특허 공개 제20020022608호 참조)), VLA-4 결합 항체(예를 들어, 미국 특허 공개 제2009/0202527호 참조), 아드레노코르티코스테로이드 호르몬, 코르티코스테로이드, 프레드니손, 메틸프레드니손, 2-클로로데옥시아데노신, 미톡산트론, 설파살라진, 메토크세이트, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 퓨마레이트, 항-CD20 항체(예를 들어, 리툽시맵), 및 티자니딘 하이드로클로라이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 1종 이상의 다발성 경화증(MS) 치료제와 조합하여 MS를 치료하는 방법에서 사용된다.

[0945]

일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 MS의 하나 이상의 증상 또는 부작용을 치료하는 1종 이상의 치료제와 함께 사용된다. 이러한 작용제는 아만타딘, 바클로펜, 파파베린, 메클리진, 하이드록시진, 설파메톡사졸, 시프로플록사신, 도쿠세이트, 페몰린, 단트론, 데스모프레신, 텍사메타손, 톨테로딘, 페닐로인, 옥시부티닌, 비사코딜, 베늘라팍신, 아미트립틸린, 메텐아민, 클로나제팜, 이소니아지드, 바르테나필, 니트로푸란토인, 프실리움 친수성 무실로이드, 알프로스타딜, 가바펜틴, 노르트리프틸린, 파록세틴, 프로판테린 브로마이드, 모다피닐, 플루옥세틴, 페나조피리딘, 메틸프레드니솔론, 카르바마제핀, 이미프라민, 디아제팜, 실테나필, 부프

로피온, 및 세르트랄린을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0946]

일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 다발성 경화증을 치료하는 방법에서 본 명세서에 기재된 질환 변형 요법(disease modifying therapy: DMT)(예를 들어, 표 A의 작용제) 중 1종 이상과 조합하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 DMT(예를 들어, 하기 표에 열거된 작용제) 중 하나 이상의 사용과 비교하여 1종 이상의 개시된 결합제의 부재 하에서 개선된 치료 효과를 제공한다. 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 하나 이상의 DMT의 조합물은 상승작용적 치료 효과를 생성한다.

예시적인 질환 변형제

일반명	브랜드명/회사	빈도/전달 경로/보통 용량
테리플루노마이드	AUBAGIO (젠자임사(GENZYME))	매일; 경구로 투여되는 환제; 7mg 또는 14mg.
인터페론 베타-1a	AVONEX (BIOGEN IDEC)	주 1회; 근육내(근육 내로) 주사; 30mcg
인터페론 베타-1b	BETASERON (바이엘 헬스케어 파마슈티컬즈사)	격일; 피하(피부 하) 주사; 250mcg.
글라티라머 아세테이트	COPAXONE(테바 뉴로사이언스사(TEVA NEUROSCIENCE))	매일; 피하(피부 하) 주사; 20mg (20,000mcg) OR 주 3회; 피하(피부 하) 주사; 40mg (40,000mcg)
인터페론 베타-1b	EXTAVIA (노바티스 파마슈티컬즈사)	격일; 피하(피부 하) 주사; 250mcg.
핀 골리 모드	GILENYA (노바티스 파마슈티컬즈사)	매일; 경구로 섭취되는 캡슐; 0.5mg.
알렘투주맙(항-CD52 단클론성 항체)	LEMTADA(젠자임사)	5일 연속 정맥내 주입, 그 다음 1년 후 3일 연속 정맥내 주입 (12mg)
미톡산트론	NOVANTRONE(이메디 세로노사(EMD SERONO))	의료 시설에서 IV 주입으로 년 4회, 2 내지 3년에 걸쳐서 대략 8 내지 12회 용량의 생애 누적 용량 제한(140mg/m ²).
폐길화된 인터페론 베타-1a	PLEGRIDY(바이오젠 인데스사)	14일 마다; 피하(피부 하) 주사; 125mcg
인터페론 베타-1a	REBIF(이메디 세로노사)	주 3회; 피하(피부 하) 주사; 44mcg
다이메틸 퓨마레이트(BG-12)	TECFIDERA(바이오젠 인데스사)	일 2회; 경구로 섭취되는 캡슐; 1주 동안 120mg 그 후 240mg
나탈리 주맙 (인간화된 단클론성 항체 VLA-4 길항제)	TYSABRI(바이오젠 인데스사)	등록된 주입 시설에서 4주마다 IV 주입; 300mg
개발 중인 DMT		
아밀로라이드(산-감지 이온 채널-1상피 나트륨 채널 Na ⁺ /H ⁺ 교환인자를 표적으로 함)	파 파마슈티컬사(PAR PHARMACEUTICAL), 페리고사(PERRIGO COMPANY), 시그마파마 래보러토리스사(SIGMAPHARM LABORATORIES)	경구
ATX-MS-1467(미엘린 기본 단백질에 대한 주요 조직적합성 복합체 클래스 II를 표적으로 함)	오피토프사(APITOPE)/머크 세로노사(MERCK SERONO)	피내 피하
BAF312(스핑고신 1-포스페이트(S1P)수용체 아형 S1P1 및 S1P5B 세포 분포 T 세포 분포를 표적으로 함)	노바티스 파마사	경구
BGC20-0134(전염증성 및 항염증성 사이토카인을	비티지 피엘씨사(BTG PLC)	경구

[0947]

일반명	브랜드명/회사	빈도/전달 경로/보통 용량
표적으로 함)		
BIIB033(LINGO-1("류신-중부 반복부 및 면역글로불린-유사 단백질-함유, Nogo 수용체-상호작용 단백질")을 표적으로 함)	바이오젠사	I상 및 II 시험에서 사용되는 정맥내 주입, I상 시험에서 사용되는 피하
클라드리빈(CD4+T 세포 DNA 합성 및 수선 E-선택된 세포내 부착 분자-1전염증성 사이토카인 인터류킨 2 및 인터류킨 2R 전염증성 사이토카인 인터류킨 8 및 RANTES 사이토카인 분비 단백질 및 림프구 이동을 표적으로 함)	머크 세로노사	경구
사이클로포스파마이드(T 세포, 특히 CD4+ 헬퍼 T 세포 B 세포를 표적으로 함)	박스터 헬스케어사(BAXTER HEALTHCARE CORPORATION)	경구, 월 단위, 정맥내 펄스
다클리주맵(T 세포의 CD25 면역 조절제를 표적으로 하는 인간화된 단클론성 항체)	바이오젠 인데스사/압비 바이오세라퓨틱스사(ABBVIE BIOTHERAPEUTICS)	월 단위로 1회 IM 주사로 계획함
달팜프리딘(전압-게이팅형 칼륨 채널 데게네린/소단위 Cavbeta3을 함유하는 상피 나트륨 채널 L-타입 칼슘 채널을 표적으로 함)	아코다 세라퓨틱스사/바이오젠 인데스사	12시간 마다 1개의 정제(연장 방출형), 1일 2회 10mg
드로나비놀(카나비노이드 수용체 CB1 카나비노이드 수용체 CB2를 표적으로 함)	압비사	경구
피라테그라스트(Firategrast)(알파 4 베타 1 인테그린을 표적으로 함)	글락소스미쓰클라인사(GLAXOSMITHKLINE)	경구
GNbAC1MSRV-Env(MS-연관된 레트로바이러스의 엔벨로프 단백질을 표적으로 함)	제뉴로사(GENEURO SA)/서비어사(SERVIER)	정맥내 주입
이데베논(반응성 산소	산테라	PPMS에 대한 임상 시험에서 경구 용량은

[0948]

일반명	브랜드명/회사	빈도/전달 경로/보통 용량
종을 표적으로 함)	파마슈티컬즈사(SANTHERA PHARMACEUTICALS)	1일당 2250mg(750mg 용량, 1일 3회)임
이밀레클레우셀-T(Imlidcleucel-T) (미엘린-특이적 자가반응성 T 세포를 표적으로 함)	오펙사 세라퓨틱스사(OPEXA THERAPEUTICS)/머크 세로노사	제조사로부터의 정보에 따라서 년당 5회 피하로 제공
라퀴니모드 (Laquinimod)	테바사(TEVA)	일 단위로 섭취되는 0.6mg 또는 1.2mg 경구 정제로 계획됨
마시티닙(KIT(c-KIT라고도 불리는 줄기세포 인자) 수용체뿐만 아니라 선택된 다른 타이로신 키나제 비만 세포를 표적으로 함)	에이비 사이언스사(AB SCIENCE)	경구
MEDI-551(CD19, B 세포 수용체 복합체의 부분이고, B 세포 활성화 B 세포 형질모세포에 대한 역할을 결정하는 기능을 하는 B 세포- 특이적 항원, CD19(그러나 CD20은 아님)를 발현하고, 대량의 항체를 분비하는 B 세포를 표적으로 함; 형질모세포의 고갈은 병원성 자가항체에 관련된 자가면역 질환에 유용할 수 있음)	메디문사(MEDIMMUNE)	정맥내 피하
미노사이클린(Minocycline)(세포 소교세포 백혈구 매트릭스 메탈로프로테이나제를 표적으로 함)	바리오스사(VARIOUS)	펠릿 충전된 캡슐 및 경구 현탁제로서 사용 가능한 경구
MIS416(선천 면역계의 선천 면역계 골수 세포의 선천 면역계 병원체 연관된 분자 패턴 인식 수용체를 표적으로 함, 이것은 SPMS에서 일어나는 조절되지 않는 면역계 활성도를 리모델링할 수 있음)	이네이트 이뮤노세라퓨틱스사(INNA TE IMMUNOTHERAPEUTICS)	정맥내
마이코페놀레이트 모페틸(퓨린 합성을	제넨테크사에 의해서 제조됨	경구

[0949]

일반명	브랜드명/회사	빈도/전달경로/보통 용량
표적으로 함)		
날트렉손(아편 수용체 Toll-유사 수용체 4를 표적으로 함)	바리오스사(VARIOUS)	"저 용량 날트렉손"(또는 "LDN")으로서 경구 형태로 저 용량(1일 3 내지 4.5mg)으로 제공됨
오크렐리주맙 및 오파투무맙(CD20B세 포 억제를 표적으로 하는 인간화된 단클론성 항체	로슈사/지에스케이사	IV 주입으로 계획됨
ONO-4641(스핑고미 오신 1-포스페이트 수용체를 표적으로 함)	오노 파마슈티컬사(ONO PHARMACEUTICAL CO.)	경구
페니토인(나트륨 채널을 표적으로 함)	화이자사	정맥내 근육내(거의 선호되지 않는 선택) 경구
포네시모드	악테리온사(ACTELION)	결정 예정
탈테그라비어(레트로바 이러스 인터그라제 헤르페스바이러스 DNA 패키징 터미나제를 표적으로 함)	머크사	제조사로부터의 정보에 따라서 1일 2회 경구 400mg 경제
RHB-104	레드힐 바이오 파마사(REDHILL BIOPHARMA LIMITED)	95mg 클라리트로마이신, 45mg 리파부틴 및 10mg 클로파지민
릴루줄(글루탐산성 신경전달 글루타메이트는 전압- 게이트형 나트륨 채널 단백질 키나제 C를 흡수 및 방출함)	코비스 파마사(COVIS PHARMA)사노피사(SANOPI)	경구

[0950]

[0951]

MS 질환 진행은 질환 진행의 초기 단계에서 가장 강력하고, 가장 손상이 클 수 있다. 따라서, 예를 들어, 비용 및 부작용 완화의 측면에서 많은 환물 정책 및 진료 패턴과 대치하여, 환자의 장기간 질환 상태가 가장 강력한 DMT, 예를 들어, 소위 제2-라인 요법(second-line therapy)을 사용한 치료를 시작하는 것이 가장 유리할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 제2-라인 요법과 조합하여 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 요법을 사용하여 치료된다. 이러한 조합물은 하나 이상의 제2-라인 요법의 부작용 프로파일을 감소시키는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 조합물은 하나 이상의 제2-라인 요법의 투여 빈도의 용량을 감소시키는데 사용된다. 예를 들어, 상기 표에 열거된 작용제의 용량은 조합물의 맥락에서 약 50% 또는 약 40% 또는 약 30% 또는 약 25%까지 감소시킬 수 있고/있거나 투여 빈도는 1/2 또는 종종 1/3로 감소될 수 있거나 예를 들어, 일 단위로부터 격일 단위 또는 주 단위, 격일로부터 주 단위 또는 격주 단위, 주 단위로부터 격주 단위 또는 월 단위 등으로 감소될 수 있다. 따라서 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 보다 편리한 치료 요법을 허용함으로써 환자 지속이행을 증가시킨다. 또한, 일부 DMT는 제안된 생애 용량 제한을 가지는데, 예컨대, 미톡산트론의 경우, 생애 누적 용량은 140mg/m² 또는 2 내지 3년의 요법으로 엄격히 제한되어야 한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 사용한 보충은 이러한 DMT를 사용한 보다 낮거나 덜 빈번한 투여를 허용함으로써 미톡산트론에 대한 환자의 접근을 보존한다.

[0952]

일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 DMT를 사용한 치료를 제공받지 않은 미경험 환자이고, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 제2-라인 요법의 부작용을 완충시키기 위해 사용된다. 따라서, 미경험 환자는 처음 질환에서 제2-라인 요법의 장기간 이점으로부터 유리할 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 제2-라인 요법의 사용을 선행하는 도입 요법으로서 사용된다. 예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 약 3개월의 초기 치료 기간 동안 투여되어 질환을 안정화시킨 후 환자를 제2 라인 작용제의 유지 요법으로 이동시킬 수 있다.

[0953]

일반적으로 미경험 환자는 하나 이상의 DMT를 제공받았고, 아마도 이에 실패한 환자와 비교할 때 요법에 보다 반응하는 경향이 있는 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 하나 이상의 DMT를 제공받았고, 아마도 이에 실패한 환자에서의 용도가 발견된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 하나 이상의 DMT를 제공받았고, 아마도 이에 실패한 환자에서 치료 효과를 증가시키며 이들 환자가 미경험 환자와 같이 반응하도록 할 수 있다.

[0954]

일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 DMT를 사용한 치료를 제공받았거나 제공받고 있으며 양호하게 반응하지 않고 있다. 예를 들어, 환자는 하나 이상의 DMT에 대해 난치성이거나 불량하게 반응성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 테리플루노마이드(AUBAGIO(젠자임사)); 인터페론 베타-1a(AVONEX(바이오젠 인데스사)); 인터페론 베타-1b(BETASERON(바이엘 헬스케어 파마슈티컬즈사)); 글라티라머 아세테이트(COPAXONE(테바 뉴로사이언스

사(TEVA NEUROSCIENCE))); 인터페론 베타-1b(EXTAVIA(노바티스 파마슈티컬즈사)); 핀골리모드(GILENYA(노바티스 파마슈티컬즈사)); 알렘투주맙(LEMTRADA (젠자임사)); 미톡산트론(NOVANTRONE(이메디 세로노사)); 폐길화된 인터페론 베타-1a(PLEGRIDY(바이오젠 인테스사)); 인터페론 베타-1a(REBIF(이메디 세로노사)); 다이메틸 푸마레이트(BG-12)(TECFIDERA(바이오젠 인테스사)); 및 나탈리주맙(TYSABRI(바이오젠 인테스사)) 중 하나 이상에 대해서 난치성 또는 불량하게 반응성이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 환자에서 하나 이상의 DMT의 치료적 이점을 생성하므로 DMT에 대한 비-반응성을 감소시키거나 제거한다. 예를 들어, 이는 보다 높은 용량 또는 빈도에서 하나 이상의 DMT를 사용한 환자 요법을 피할 수 있다.

[0955] 보다 공격적인 질환을 갖는 환자에서, 하나의 접근법은 유도 치료 모델이며, 여기서 강력한 효능을 지니나 강력한 안전성이 우려되는 요법이 먼저 제공된 후 유지 요법이 제공될 수 있다. 이러한 모델의 예는 알렘투주맙을 사용한 초기 치료 그 다음 IFN- β GA 또는 BG-12에 의한 치료를 포함한다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 유지용 요법을 변환시킬 필요성을 방지하는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제를 사용하여 제2 라인 요법을 포함하는, 하나 이상의 DMT에 대한 유지 요법으로서 사용된다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제를 유도시 제1 요법으로서 사용한 후 유지 요법, 예를 들어, 제1 라인 요법으로서 또 다른 DMT를 사용한다.

[0956] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 약 3개월의 초기 치료 기간 동안 투여되어 질환을 안정화시킨 후 환자를 제1 라인 작용제의 유지 요법으로 이전시킬 수 있다.

[0957] 각종 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제를 사용하여 본 명세서에 개시된 임의의 작용제를 비제한적으로 포함하는, DMT의 하나 이상의 부작용을 감소시킨다. 예를 들어, 1종 이상의 개시된 결합제를 1종 이상의 DMT를 절약하는 용량을 허용하는 요법에서 사용할 수 있으므로 보다 적은 부작용을 야기한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 AUBAGIO 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있으며, 이는 모발 가늘어짐(hair thinning), 설사, 플루(flu), 오심, 비정상적인 간 시험 및 손 또는 발에서 비정상적인 마비 또는 저림(감각이상), 감염 위험을 증가시킬 수 있는 백혈구의 수준; 혈압의 증가; 및 심각한 간 손상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 후 플루-유사 증상, 우울증, 약한 빈혈, 간 비정상, 알레르기 반응, 및 심장 문제를 포함하는 AVONEX 또는 관련 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 후 플루-유사 증상, 주사 부위 반응, 알레르기 반응, 우울증, 간 비정상, 및 낮은 백혈구 수를 포함하는 BETASERON 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 부위 반응, 혈관확장(혈압의 확장); 심장 통 증; 홍분증, 심장 동통, 심계 항진, 호흡의 단축, 및 플러싱(flushing)을 포함하는, 주사 직후 반응을 포함하는 COPAXONE 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 후 플루-유사 증상, 주사 부위 반응, 알레르기 반응, 우울증, 간 비정상, 및 낮은 백혈구 수를 포함하는 EXTAVIA 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 제1 용량 후 두통, 플루, 설사, 등 동통, 간 효소 증가, 기침, 느림 심장 박동, 감염, 및 눈의 팽윤을 포함하는 GILENYA 또는 관련 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 개시된 결합제는 발진, 두통, 열, 비강 출혈, 오심, 뇨관 감염, 피로, 불면증, 상부 호흡관 감염, 두드러기, 가려움증, 갑상선 장애, 진균 감염, 관절, 사지 및 등 내 통증, 설사, 오심, 플러싱 및 주입 반응(오심, 두드러기, 가려움, 불면증, 오한, 플러싱, 피로, 호흡의 단축, 맛 감각의 변화, 소화불량, 현기증, 동통 포함)을 포함하는 LEMTRADA 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 투여 후 24시간에 청록색 뇨; 감염, 골수 저해(피로, 피명, 낮은 혈액 세포수), 오심, 모발 빠짐, 방광 감염, 구강점막 질환, 및 심각한 간 및 심장 손상을 포함하는 NOVANTRONE 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주입 후 플루-유사 증상, 주사 부위 반응, 우울증, 약한 빈혈, 간 비정상, 알레르기 반응, 및 심장 문제를 포함하는 PLEGRIDY 또는 관련 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 후 플루-유사 증상, 주사 부위 반응, 간 비정상, 우울증, 알레르기 반응, 및 낮은 적혈구 및 백혈구 수를 포함하는 REBIF 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 플러싱(열 또는 피부에서 가려움 및 홍조의 감각), 위장 문제(오심, 설사, 복부 통증), 발진, 뇨속 단백질, 상승된 간 효소; 및 혈액 림프구(백혈구) 수에 있어서의 감소를 포함하는 TECFIDERA 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 두통, 피로, 뇨관 감염, 우울증, 호흡관 감염, 관절 통증, 배탈, 복부 불편함, 설사, 질염, 팔 또는 다리내 통증, 발진, 주입 2시간 내에 알레르기 또는 과감작성 반응(현기증, 열, 발진, 가려움, 오심, 플러싱, 저혈압, 호흡 곤란함, 심장 통증)을 포함하는 TYSABRI 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감

소시킬 수 있다.

[0958] 일부 실시형태에서, 본 발명은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 전체적으로 포함된 WO 2013/10779, WO 2015/007536, WO 2015/007520, WO 2015/007542 및 WO 2015/007903에 기재된 1종 이상의 키메라 작용제와의 병용 요법에 관한 것이다.

[0959] 일부 실시형태에서, 감염성 질환 적용을 포함하지만, 이들로 제한되지 않고, 본 발명은 추가 치료제로서 항-감염제에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 항-감염제는 항-바이러스제, 예를 들어, 비제한적으로 아바카비어, 아사이클로비어, 아데포비어, 암프레나비어, 아타자나비어, 시도포비어, 다루나비어, 델라비르딘, 디다노신, 도코사놀, 에파비렌즈, 엘비테그라비어, 엠트리시타빈, 엔푸비르타이드, 에트라비린, 팜시클로비어 및 포스카르네트이다. 일부 실시형태에서, 항-감염제는 항-박테리아제, 예를 들어, 비제한적으로 세팔로스포린 항생제(세팔렉신, 세푸록심, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질 및 세프트로비콜); 플루오로퀴놀론 항생제(시프로, 레바퀴, 플록신, 테켄, 아벨록스, 및 노르플록스); 테트라사이클린 항생제(테트라사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린 및 독시사이클린); 페니실린 항생제(아목시실린, 암피실린, 페니실린 V, 디클록사실린, 카르베니실린, 반코마이신 및 메티실린); 모노박탐 항생제(아스트레오남); 및 카르바페넴 항생제(에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴/실라스타틴 및 메로페넴)이다. 일부 실시형태에서, 항-감염제는 항-말라리아제(예를 들어, 클로로퀸, 퀴닌, 메플로퀸, 프리마퀸, 독시사이클린, 아르테메테르/루메판트린, 아토바쿠온/프로구아닐 및 설파독신/피리메타미드), 메트로니다졸, 티니다졸, 이베르멕틴, 피란텔 파모에이트 및 알벤다졸이다.

[0960] 일부 실시형태에서, 자가면역 적용을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 추가 치료제는 면역억제제이다. 일부 실시형태에서, 면역억제제는 소염제, 예를 들어, 스테로이드성 소염제 또는 비-스테로이드성 소염제(NSAID)이다. 스테로이드, 특히 아드레날 코르티코스테로이드 및 이들의 합성 유사체는 당업계에 잘 공지되어 있다. 본 발명에 유용한 코르티코스테로이드의 예는 하이드록실트리암시놀론, 알파-메틸 텍사메타손, 베타-메틸 베타메타손, 베킴로메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 벤조에이트, 베타메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 발레레이트, 데소나이드, 데속시메타손, 텍사메타손, 다이플로라손 다이아세타이트, 다이플루코르톨론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루아드레놀론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루클로롤론 아세트나이드, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세트나이드, 플루오시노나이드, 플루코르틴 부틸 에스테르, 플루오코르톨론, 플루프레드니덴(플루프레드닐리덴) 아세테이트, 플루란드레놀론, 할시노니드, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세트나이드, 코르티손, 플루세토니드, 플루드로코르티손, 다이플루오르손 다이아세테이트, 플루란드레놀론 아세트나이드, 메드리손, 암시나펄, 암시나피드, 베타메타손 및 그의 에스테르의 균형물, 클로로프레드니손, 클로코르텔론, 클레스시놀론, 다이클로리손, 다이플루프레드네이트, 플루클로로나이드, 플루니솔리드, 플루오로메탈론, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 하이드로코르티손, 메프레드니손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 베킴로메타손 다이프로피오네이트이다. 본 발명에서 사용될 수 있는(NSAIDS)는 살리실산, 아세틸 살리실산, 메틸 살리실레이트, 글리콜 살리실레이트, 살리실미드, 벤질-2,5-디아세톡시벤조산, 이부프로펜, 풀리다, 나프록센, 케토프로펜, 에토포나메이트, 페닐부타존, 및 인도메타신을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 면역억제제는 세포정지제, 예를 들어, 알킬화제, 항대사산물(예컨대, 아자티오프린, 메토트렉세이트), 세포독성 항생제, 항체(예를 들어, 바실릭시맙, 다클리주맙, 및 무로모넵), 항-이뮤노필린(예를 들어, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스), 인터페론, 오피오이드, TNF 결합 단백질, 마이코페놀레이트, 및 작은 생물학적 작용제(예를 들어, 핀골리모드, 마리오신)일 수 있다. 추가의 소염제는 예를 들면, 미국 특허 제4,537,776호에 기재되어 있으며, 그의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0961] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 즉, 조성물에 대한 임의의 유형의 분자의 공유결합성 부착에 의해 변형됨으로써 공유 부착이 조성물의 활성도를 방지하지 않는 유도체를 포함한다. 예를 들어, 비제한적으로 유도체는 특히, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 폐길화, 인산화, 아마이드화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해성 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결 등에 의해 변형된 조성물을 포함한다. 임의의 다수의 화학적 변형은 공지된 기술, 예를 들어, 이에 제한되지 않는 특정 화학적 절단, 아세틸화, 폼일화, 투니카마이신의 대사적 합성 등에 의해 수행될 수 있다.

[0962] 추가의 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 예시적인 실시형태에서, 독소, 화학치료제, 방사선동위원소, 및 세포자멸사, 괴사 또는 임의의 다른 형태의 세포 사멸을 유발하는 작용제를 추가로 포함한다. 이러한 작용제는 본 명세서에 기재된 조성물에 접합될 수 있다.

- [0963] 따라서 본 명세서에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 효과기 모이어티, 예컨대, 화학적 링커, 검출 가능한 모이어티, 예를 들어, 형광성 염료, 효소, 기질, 생물발광성 물질, 방사활성도 물질, 및 화학발광성 모이어티 또는 기능성 모이어티, 예를 들어, 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 세포독소, 세포독성제, 및 방사성 물질을 첨가하기 위해 번역후에 변형될 수 있다.
- [0964] 예시적인 세포독성제는 메토티렉세이트, 아미노프테린, 6-머캅토프린, 6-티오구아닌, 사이타라빈, 5-플루오로우라실, 데카르바진; 알킬화제, 예를 들어, 메클로르에타민, 티오에파, 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴(BSNU), 미토마이신 C, 로무스틴(CCNU), 1-메틸니트로소우레아, 사이클로포스포마이드(cyclophosphamide), 메클로르에타민, 부설판, 다이브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C, 시스-다이클로로다이아민 백금(II)(DDP) 시스플라틴 및 카보플라틴(파라플라틴)을 포함하지만 이들로 제한되지 않고; 안트라사이클린은 다우노루비신(이전에는 다우노마이신), 독소루비신(아드리아마이신), 데토루비신, 카르미노마이신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론 및 비산트렌을 포함하고; 항생제는 닥티노마이신(악티노마이신 D), 블레오마이신, 칼리케아미신, 미트라마이신, 및 안트라마이신(AMC); 및 세포분열정지제, 예를 들어, 빈카 알칼로이드, 빈크리스틴 및 빈블라스틴을 포함한다. 다른 세포독성제는 파클리탁셀(탁술), 리신(ricin), 슈도모나스 외독소, 겐시타빈, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티디움 브로마이드, 에메틴, 에토포시드, 테노포시드, 콜키신, 다이하이드록시안트라신디온, 1-테하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 푸로마이신, 프로카르바진, 하이드록시우레아, 아스파라기나제, 코르티코스테로이드, 마이토탄(O,P'-(DDD)), 인터페론, 및 이러한 세포독성제의 혼합물을 포함한다.
- [0965] 추가의 세포독성제는 화학치료제, 예를 들어, 카보플라틴, 시스플라틴, 파클리탁셀, 겐시타빈, 칼리체아미신, 독소루비신, 5-플루오로우라실, 미토마이신 C, 악티노마이신 D, 사이클로포스포마이드, 빈크리스틴, 블레오마이신, VEGF 길항제, EGFR 길항제, 플라틴, 탁술, 이리노테칸, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 류코보린, 스테로이드, 사이클로포스포마이드, 멜팔란, 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈테신 및 비노렐빈), 무스틴, 타이로신 카이나제 억제제, 방사선요법, 성 호르몬 길항제, 선택적인 안드로겐 수용체 조절인자, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절인자, PDGF 길항제, TNF 길항제, IL-1 길항제, 인터류킨(예를 들어, IL-12 또는 IL-2), IL-12R 길항제, 독소 접합된 모노클로날 항체, 종양 항원 특이적인 모노클로날 항체, 에르비투스, 아바스틴, 페르투주맙, 항-CD20 항체, 리툭산, 옥크렐리주맙, 오파투무맙, DXL625, HERCEPTIN(등록상표) 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 식물 및 박테리아로부터의 독성 효소, 예를 들어, 리신, 디프테리아 독소 및 슈도모나스 독소를 치료제(예를 들어, 항체)에 접합시켜 세포-형-특이적인 사멸 시약을 생성할 수 있다 (Youle, *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).
- [0966] 다른 세포독성제는 미국 특허 제6,653,104호(Goldenberg)에 기재된 바와 같은 세포독성 리보뉴클레아제를 포함한다. 본 발명의 실시형태는 또한 방사면역접합체에 관한 것이며, 여기서 알파 또는 베타 입자를 방출하는 방사성핵종은 복합체-형성제의 존재 또는 부재하에서 Fc-기반 키메라 단백질 복합체에 안정적으로 커플링된다. 이러한 방사성핵종은 베타-방사체, 예를 들어, 인-32, 스칸듐-47, 구리-67, 갈륨-67, 이트륨-88, 이트륨-90, 아이오딘-125, 아이오딘-131, 사마륨-153, 루테튬-177, 레늄-186 또는 레늄-188, 및 알파-방사체, 예를 들어, 아스타틴-211, 납-212, 비스무트-212, 비스무트-213 또는 악티늄-225를 포함한다.
- [0967] 예시적인 검출가능한 모이어티는 또한 호스레디쉬 퍼옥시다제, 아세틸콜린에스테라제, 알칼린 포스파타제, 베타-갈락토시다제 및 루시페라제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가의 예시적인 형광성 물질은 로다민, 플루로레세인, 플루오레세인 아이소티오시아나이드, 움벨리페론, 다이클로로트리아지닐아민, 피코에리트린 및 단실 클로라이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가의 예시적인 화학발광성 모이어티는 루미놀을 포함하지만 이들로 않는다. 추가의 예시적인 생물발광성 물질은 루시페린 및 아에쿠오린을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가의 예시적인 방사활성도 물질은 아이오딘-125, 탄소-14, 황-35, 삼중수소(Tritium) 및 인-32를 포함한다.
- [0968] 치료 방법
- [0969] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물은 암, 감염, 면역 장애, 및 염증성 질환 또는 병태를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 질환 및 장애를 치료하는데 응용을 갖는다.
- [0970] 또한, 본 발명의 작용제 중 임의의 것은 암, 감염, 면역 장애, 염증성 질환 또는 병태 및 자가면역 질환을 포함

하지만 이에 제한되지 않는 다양한 질환 및 장애를 치료하기 위한 의약의 처리 또는 제조 시에 사용될 수 있다.

[0971] 일부 실시형태에서, 본 발명은 암을 갖는 환자의 치료에 관한 것이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 암은 신체 기관 및 전신의 정상 기능화를 방해할 수 있는 세포의 임의의 조절되지 않는 성장을 지칭하고, 원발성 및 전이성 종양 둘 다를 포함한다. 원발성 종양 또는 이들의 원래의 위치로부터 이동한 암 및 시드 필수 기관(seed vital organ)은 궁극적으로 영향받은 기관의 기능성 저하를 통해 대상체의 사멸을 초래한다. 전이는 원발성 종양으로부터 신체의 다른 부분으로 암 세포의 전파로부터 생성되는, 원발성 종양 위치로부터 떨어진, 암 세포 또는 암 세포의 군이다. 전이는 궁극적으로 대상체의 사망을 야기한다. 예를 들어, 암은 양성 및 악성 암, 용종, 과형성뿐만 아니라 휴면 상태의 종양 또는 미소전이(micrometastasis)를 포함할 수 있다.

[0972] 치료될 수 있는 예시적인 암은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 기저 세포 암종, 담즙관 암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추 신경계 암; 유방암; 복막의 암; 자궁경부; 용모막암; 결장 및 직장암; 연결 조직암; 소화계의 암; 자궁내막 암; 식도암; 눈암; 두경부의 암; 위암(위장암 포함); 교아세포종; 간 암종; 간세포암; 상피내 신생물; 신장 또는 신암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종); 흑색종; 골수종; 신경아세포종; 구강암(입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환 암; 갑상선 암; 자궁 또는 자궁내막 암; 비뇨기계의 암; 음문암; 호지킨림프종 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종뿐만 아니라, B-세포 림프종(저 등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL) 포함); 소 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급의 확산성 NHL; 고 등급의 면역아세포성 NHL; 고 등급의 림프아구성 NHL; 고 등급의 작은 비-절단된 세포 NHL; 별키병 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia); 만성 림프성 백혈병(PLL); 급성 림프모구성 백혈병(ALL); 급성 골수성 백혈병(AML) 모발 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종; 및 이식 후 림프구성증상 장애(PTLD)뿐만 아니라 모반증과 관련된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예를 들어, 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이그 증후군.

[0973] 각종 실시형태에서, 본 발명은 암의 치료를 위한 야생형 또는 변형된 신호전달제를 포함하는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 종양을 상당히 감소 및/또는 제거한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는, 다른 항암제, 예컨대, 화학 치료제, 면역관문 저해제 및 면역억제제와 조합하여 대상체에게 투여되는 경우 종양을 유의하게 감소 및/또는 제거한다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체와 다른 항암제의 조합물은 상승작용적으로 종양 크기를 감소시키고/시키거나 종양 세포를 제거한다.

[0974] 각종 실시형태에서, 본 발명은 1종 이상의 표적화 모이어티 및 1종 이상의 야생형 또는 변형된 신호전달제를 포함하는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 사용하는 암 병용 요법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 예를 들어, 표적화 모이어티 및 1종 이상의 신호전달제를 포함하는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 항암제와의 조합물에서의 이의 용도를 제공한다.

[0975] 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 야생형 또는 변형된 신호전달제, 예컨대, 비제한적으로 돌연변이된 인간 인터페론, 예컨대, 인간 인터페론 알파 2를 비롯한 IFN 알파를 포함하는 암을 위한 병용 요법에 관한 것이다.

[0976] 다른 실시형태에서, 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 다중 표적화 모이어티를 포함하는 키메라의 부분이고, 따라서 이중특이적 또는 삼중특이적 포맷으로 존재한다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 본 발명의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 및 면역관문 저해제 결합체(예를 들어, 항-PD-L1, 항-PD-1, 항-PD-L2 또는 항-CTLA) 및 변형된 신호전달제, 예컨대, 비제한적으로 돌연변이된 인간 인터페론, 예컨대, 인간 인터페론 알파 2를 비롯한 IFN 알파를 포함하는 암을 위한 병용 요법에 관한 것이다.

[0977] 각종 실시형태에서 신호전달제는 야생형이거나 또는 이의 수용체 중 하나 이상에 대해 감소된 친화성 또는 활성도 갖도록 변형되며, 이는 키메라 단백질의 활성도(효능작용 또는 길항작용 포함)의 약화를 허용하고/하거나 키메라 또는 융합 단백질의 비-특이적인 신호전달 또는 바람직하지 않는 격리를 방지한다. 일부 실시형태에서, 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도는 본 명세서에 기재된 바와 같은 표적화 모이어티 중 하나 이상을 갖는 본 발명의 복합체를 포함시킴으로써 회복될 수 있다.

[0978] 일부 실시형태에서, 본 발명 미생물 감염 및/또는 만성 감염을 갖는 환자의 치료에 관한 것이다. 예시적인 감염은 HIV/AIDS, 결핵, 골수염, B형 간염, C형 간염, 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus) 또는 파코바이라

스, T 세포 백혈병 바이러스, 박테리아 과성장 증후군, 진균 또는 기생충 감염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

- [0979] 일부 실시형태에서, 본 발명은 만성 육아종 질환, 골화석증, 특발성 폐섬유증, 프레드릭 실조증(Friedreich's ataxia), 아토피 피부염, 샤가스병(Chagas disease), 암, 심부전, 자가면역 질환, 낫형 세포병(sickle cell disease), 지중해빈혈, 실혈(blood loss), 수혈 반응, 당뇨병, 비타민 B12 결핍증, 콜라겐 혈관병, 슈와크만 증후군(Shwachman syndrome), 혈소판감소성자반병, 켈리악병, 내분비 결핍 상태(endocrine deficiency state), 예컨대, 갑상선 저하증 또는 애디슨병, 자가면역 질환, 예컨대, 크론병, 전신 홍반 루푸스, 류마티스 관절염 또는 소아 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 면역 장애, 예컨대, 호산성 근막염, 저면역글로불린혈증(hypogammaglobulinemia) 또는 흉선종/흉선 암종, 이식편대 숙주병, 전백혈병(preleukemia), 비혈액 증후군(Nonhematologic syndrome)(예를 들어, 다운(Down's), 두보위츠(Dubowitz), 시클(Seckel)), 펠티 증후군(Felty syndrome), 용혈성 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome), 골수이형성 증후군, 발작성 야간 혈색뇨(nocturnal paroxysmal hemoglobinuria), 골수섬유증(osteomyelofibrosis), 범혈구 감소증, 순수 적혈구 무형성(pure red-cell aplasia), 쉐라인-헤노크 자반병(Schoenlein-Henoch purpura), 말라리아, 단백질 부족(protein starvation) 과다월경, 전신 경화증, 간경변증, 저대사 상태(hypometabolic state) 및 울혈성 심부전증 하나 이상의 치료 또는 이를 갖는 환자의 치료에 관한 것이다.
- [0980] 일부 실시형태에서, 본 발명은 만성 육아종 질환, 골화석증, 특발성 폐섬유증, 프레드릭 실조증, 아토피 피부염, 샤가스병, 마이코박테리아 감염, 암, 피부 경화증, 간염, C형 간염, 패혈성 쇼크 및 류마티스 관절염의 치료 또는 이를 갖는 환자의 치료에 관한 것이다.
- [0981] 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 염증성 질환 또는 병태, 예를 들어, 염증, 급성 염증, 만성 염증, 호흡 질환, 죽상경화증, 재발협착증, 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 패혈성 쇼크, 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 염증성 골반 질환, 통증, 안구 염증 질환, 켈리악병, 레이 증후군(Leigh Syndrome), 글리세롤 카이나제 결핍증, 가족성 호산백혈구 증가증(FE), 상염색체 열성 뇌성 운동실조증(autosomal recessive spastic ataxia), 후두 염증성 질환; 결핵; 만성 담낭염, 기관지 확장증, 규폐증 및 다른 진폐증을 치료하거나 예방하는데 사용된다.
- [0982] 각종 실시형태에서, 본 발명은 자가면역 및/또는 신경변성 질환을 치료하는데 적용된다.
- [0983] 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 바람직하지 않은 CTL 활성을 특징으로 하는 1종 이상의 병태 및/또는 높은 수준의 세포 사멸을 특징으로 하는 병태를 치료 또는 예방하는데 사용된다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 비제어되는 또는 과활성 면역 반응과 연관된 1종 이상의 병태를 치료 또는 예방하는데 사용된다.
- [0984] 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 1종 이상의 자가면역 질환 및/또는 신경변성 질환 또는 병태, 예컨대, MS, 진성 당뇨병, 루푸스, 켈리악병, 크론병, 궤양성 결장염, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 경화증, 굿패스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 베게너 육아종증, 자가면역 간질, 라스무센의 뇌염(Rasmussen's encephalitis), 원발성 담즙 경화증, 경화 쓸개관염, 자가면역 간염, 애디슨병(Addison's disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 섬유근육통, 메니에르 증후군; 이식 거부(예를 들어, 동종이식체 거부의 예방), 악성 빈혈, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 그레이브병(Grave's disease) 및 다른 자가면역 질환을 치료하거나 예방하기 위해 사용된다.
- [0985] 각종 실시형태에서, 본 발명은 다양한 자가면역 및/또는 신경변성 질환을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 자가면역 및/또는 신경변성 질환은 MS(비제한적으로 본 명세서에 기재된 하위유형 포함), 알츠하이머병(예를 들어, 비제한적으로 조기 발생 알츠하이머병, 말기 발병 알츠하이머병, 및 가족성 알츠하이머병(FAD), 파킨슨병 및 파킨슨증후군(예를 들어, 비제한적으로, 특발성 파킨슨 질환, 혈관 파킨슨증후군, 약물-유도된 파킨슨증후군, 루이소체 치매(Dementia with Lewy bodies), 유전된 파킨슨 질환, 청소년 파킨슨 질환), 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증(ALS, 예를 들어, 비제한적으로, 산발성 ALS, 가족성ALS, 서 태평양 ALS, 청소년 ALS, 히라마야병(Hirabayama Disease))으로부터 선택된다.
- [0986] 실시형태에서, 본 발명은 바이러스성 간염, 알코올성 간염, 자가면역 간염, 알코올성 간 질환, 지방간 질환, 지방증, 지방간염, 비알코올성 지방간 질환, 약물 유도 간 질환, 간경변, 섬유증, 간 부전, 약물 유도 간 부전, 대사 증후군, 간세포 암종, 담관 암종, 원발성 담즙성 간경화증(원발성 담즙성 담관염), 담세관(bile

capillary), 길버트 증후군(Gilbert's syndrome), 황달 및 임의의 다른 간 독성-연관 적응증으로부터 선택된 하나 이상의 간 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 간 섬유증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis: PSC), 만성 간 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis: NASH), C형 간염 감염, 알코올성 간 질환, 간 손상(선택적으로 진행성 섬유증 및 간 섬유증으로 인한)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 비알코올성 지방간염(NASH)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 섬유증의 감소 또는 예방 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 간경변의 감소 또는 예방 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 간세포 암종의 감소 또는 예방 방법을 제공한다.

[0987] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 심혈관 질환, 예컨대, 관상성 심장 질환(CHD), 뇌혈관 질환(CVD), 대동맥관협착증, 말초 혈관 질환, 죽상경화증, 동맥경화증, 심근경색(심장 마비), 뇌혈관 질환(뇌졸중), 일과성 허혈성 발작(transient ischaemic attack: TIA), 협심증(안정성 및 불안정성), 심방 세동, 부정맥, 판막 질환 및/또는 울혈성 심부전의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 다양한 실시형태에서, 본 발명은 염증에 관련된 심혈관 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0988] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 1종 이상의 호흡기 질환, 예컨대, 천식, 만성 폐색성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease: COPD), 기관지 확장증, 알레르기 비염, 부비동염, 폐 혈관수축, 염증, 알레르기, 호흡 방해(impaired respiration), 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome), 낭포성 섬유증, 폐 고혈압(pulmonary hypertension), 폐 혈관수축, 폐기종, 한타바이러스 폐증후군(Hantavirus pulmonary syndrome: HPS), 로플러 증후군(Loeffler's syndrome), 굿패스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 흉막염, 간질성 폐렴, 폐부종, 폐 섬유증, 사르코이드증, 호흡기 세포융합 바이러스 연관 합병증 및 다른 호흡기 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0989] 각종 실시형태에서, 본 발명은 MS를 치료 또는 예방하는데 사용된다. 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 다수의 MS 증상을 제거 및 감소시키는데 사용된다. 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법으로 예방 또는 치료될 수 있는 다발성 경화증과 연관된 예시적인 증상은 시신경염, 복시, 안구진탕, 눈꺼덩이상증(ocular dysmetria), 핵간안근마비, 움직임 및 소리 안내섬광, 들신경동공결손, 부전마비, 단볼완전마비, 대부전마비, 반신부전마비, 사지부전마비, 마비, 대마비, 편마비, 사지마비(tetraplegia, quadraplegia), 경직, 구움장애, 근위축, 쥐, 경련, 저긴장, 클로누스(clonus), 근육간대경련, 근간떨림, 하지 불안 증후군, 족하수, 기능장애 반사작용, 지각이상, 마취, 신경통, 신경병성 및 신경성 통증, 레르미트 징후(L'hermitte's sign), 고유수용성 기능장애, 삼차신경통, 운동실조, 기도 진전, 운동측정장애, 전정 실조, 어지러움, 언어 운동실조, 근긴장이상, 상반운동반복장애, 빈뇨(frequent micturation), 방광 경직, 이완성 방광, 배뇨근조임근협동장애, 발기 부전, 성감이상증, 불감증, 변비, 대변 절박증, 변실금, 우울증, 인지 장애, 치매, 김정기복, 정서불안, 다행증, 양극성 증후군, 불안, 실어증, 언어장애증, 피로, 유토프 증상(Uthoff's symptom), 소아 위식도 역류 및 수면 장애를 포함한다. 대상체에서 이들 증상 중 하나 이상의 완화 또는 개선은 본 명세서에 기재된 바와 같은 1종 이상의 작용제에 의해서 달성될 수 있다.

[0990] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 임상 고립 증후군(clinically isolated syndrome: CIS)을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 임상 단독 증후군(CIS)은 MS와 양립될 수 있는 단일 단일증상 공격, 예컨대, 시신경염, 뇌졸중 증상 및 부분 척수염이다. 두 번째 임상 공격을 경험하는 CIS 환자는 일반적으로 임상적으로 명확한 다발성 경화증(CDMS)을 가진 것으로 간주된다. CIS 및 MRI 병변이 있는 환자 중 80% 이상이 MS 발달을 계속하는 반면, 약 20%는 자체-제한되는 과정을 갖는다. MS와 일관된 단일 임상 공격을 경험한 환자는 임상적으로 명확한 다발성 경화증이 발생하기 전에 다발성 경화증과 일관된 적어도 하나의 병변을 가질 수 있다. 각종 실시형태에서, 본 발명에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 CIS가 예를 들어, RRMS를 비롯한 MS로 발달하지 않도록 CIS를 치료하는데 사용된다.

[0991] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 방사선 고립 증후군(radiologically isolated syndrome: RIS)을 치료 또는 예방하는데 사용된다. RIS에서, 부수적인 영상 소견은 임상 징후 또는 증상이 없을 때 염증성 탈수초화를 암시한다. 각종 실시형태에서, 본 발명에 기재된 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 RIS가 예를 들어, RRMS를 비롯한 MS로 발달하지 않도록 CIS를 치료하는데 사용된다.

[0992] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 양성 다발성 경화증; 재발성-감퇴 다발성 경화증(RRMS); 이차 진행성 다발성 경화증(SPMS); 진행성 재발성 다발성 경화증(PRMS); 및 원발

성 진행성 다발성 경화증(PPMS) 중 하나 이상을 치료하는데 사용된다.

- [0993] 양성 다발성 경화증은 초기 발병 후 10 내지 15년 동안 완전한 회복, 지속적인 장애 없음 및 질환 진행 없음으로 1 내지 2 악화를 특징으로 하는 후향 진단이다. 그러나 양성 다발성 경화증은 다른 형태의 다발성 경화증으로 진행될 수 있다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 다발성 경화증이 MS로 발달하지 않도록 다발성 경화증을 치료하는데 사용된다.
- [0994] RRMS를 앓고 있는 환자는 산발적 악화 또는 재발뿐만 아니라 차도를 경험한다. 축삭 손실의 병변 및 증거는 RRMS를 갖는 환자에 대한 MRI에서 보이거나 보이지 않을 수 있다. 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 RRMS를 치료하는데 사용된다. 일부 실시형태에서, RRMS는 RRMS를 갖는 환자; SPMS 및 중첩 재발을 갖는 환자; 및 맥도날드 기준에 따라서 후속 MRI 스캔에서 병변 전파를 나타내는 CIS를 갖는 환자를 포함한다. 본 명세서에서 "재발", "확인된 재발" 또는 "임상적으로 정의된 재발"로서 또한 사용될 수 있는 임상적 재발은 하나 이상의 새로운 신경학적 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경학적 이상의 재발이다. 이러한 임상 상태의 변화는 48시간 이상 지속되어야 하고, 적어도 30일의 비교적 안정적이거나 개선된 신경학적 상태가 직전에 선행된다. 일부 실시형태에서, 이전 평가와 비교할 때 확장 장애 상태 척도(Expanded Disability Status Scale: EDSS) 점수에서 적어도 1.00 또는 7개 FS 중 2개 이상의 점수에서의 하나의 등급 또는 FS 중 하나의 점수에서의 2개의 등급의 증가와 일관된 관찰된 객관적인 신경학적 변화가 동반되는 경우 사례는 재발로 카운트된다.
- [0995] SPMS는 RRMS로부터 발병할 수 있다. SPMS에 걸린 환자는 재발, 차도 동안의 회복 정도의 감소, RRMS 환자보다 덜 빈번한 재발 및 더 현저한 신경학적 결함을 갖는다. SPMS를 갖는 환자의 MRI에서는 뇌량, 중간선 중심 및 척수의 위축에 대한 마커 인 심실의 확대가 관찰된다. 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 RRMS가 SPMS로 발달하지 않도록 RRMS를 치료하는데 사용된다.
- [0996] PPMS는 구별되는 공격 또는 차도 없이 증가된 신경학적 결함의 꾸준한 진행을 특징으로 한다. PPMS를 갖는 환자의 MRI에서는 뇌 병변, 광범위 척수 손상 및 축삭 손실의 증거가 명확하다. PPMS는 차도 없이 신경학적 결함을 증가시키는 과정을 진행하면서 급성 악화 기간을 갖는다. PRMS를 앓고 있는 환자의 MRI에서 병변이 명백하다. 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 RRMS 및/또는 SPMS가 PPMS로 발달하지 않도록 RRMS 및/또는 SPMS를 치료하는데 사용된다.
- [0997] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 MS의 재발 형태의 치료 방법에서 사용된다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 신체 장애의 축적을 둔화시키고/시키거나 임상적 악화의 빈도를 감소시키도록 MS의 재발 형태의 치료 방법에서 사용되고, 그리고 선택적으로 제1 임상 에포소드를 경험하고, MS와 일관된 MRI 특징부를 갖는 환자의 치료 방법에서 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 신경학적 장애 및/또는 임상적 악화의 빈도를 감소시키기 위해서 재발성 감퇴 MS, 진행성 재발 MS 또는 이차 진행성 MS를 악화시키는 치료 방법에서 사용된다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 재발의 빈도 및/또는 중증도를 감소시킨다.
- [0998] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9 또는 10 또는 그 초과와 질환 변형 요법(DMT)에 대해서 부적절한 반응을 갖거나(또는 난치성인) 환자에서 MS의 재발 형태를 치료하는 방법에서 사용된다.
- [0999] 각종 실시형태에서, 대상체의 증상은 예컨대, EDSS 또는 재발 빈도의 감소 또는 지속적인 진행까지의 시간 증가 또는 자기 공명 영상화(MRI) 특성, 빈번한 일련의 MRI 연구에서의 개선에 의해서 그리고 치료 전 및 후에 환자 상태의 측정치를 비교함으로써 정량적으로 평가될 수 있다. 성공적인 치료 시에, 환자 상태는 개선될 것이다(예를 들어, EDSS 측정 수 또는 재발 빈도가 감소될 것이거나 또는 지속적인 진행까지의 시간이 증가될 것이거나 또는 MRI 스캔이 더 약한 병리학을 나타낼 것이다).
- [1000] 일부 실시형태에서, 환자는 예를 들어, 반응성 표시를 위해서 예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 제공받기 전, 제공받는 동안 또는 제공받은 후에 평가될 수 있다. 치료 효과의 다양한 임상 또는 다른 표시, 예를 들어, EDSS 점수; MRI 스캔; 재발 수, 비율 또는 중증도; 다발성 경화증 기능성 점수(multiple sclerosis functional composite: MSFC); 다발성 경화증 삶의 질 재고(multiple sclerosis quality of life inventory: MSQLI); 페이스 직렬 추가 시험(Paced Serial Addition Test: PASAT); 상징 디지털 양식 시험(symbol digit modalities test: SDMT); 25-걸음 보행 시험; 9-구멍 페그 시험; 낮은 콘트라스트 시력(low contrast visual acuity); 변형된 피로 영향 척도(Fatigue Impact Scale); 확장 장애 상태 척도(EDSS); 다발성 경화증 기능성

점수(MSFC); 백의 우울 척도(Beck Depression Inventory); 및 7/24 공간 리콜 시험(Spatial Recall Test)이 사용될 수 있다. 각종 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이들 척도 중 하나 이상의 개선을 유발한다. 추가로, 환자는 요법 동안 다양한 시간에서 모니터링될 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 공간 및 시간에서의 맥도널드 산재(MacDonald dissemination)에 의해서 평가되는 바와 같은 질환 개선을 유발한다. 예를 들어, 공간에서의 산재에 대해서, 병변 영상화, 예컨대, 예에 의해서, 적어도 하나의 가돌리늄-증진 병변 또는 9 T2 하이퍼인텐스(hyperintense) 병변; 적어도 하나의 천막하 병변; 적어도 하나의 피질 주위 병변; 적어도 약 3개의 뇌실주위 병변; 및 척수 병변을 비롯한 바크호프-틴토어(Barkhof-Tintore) MR 영상화 기준이 사용될 수 있다. 시간의 산재에 대해서, MRI가 또한 사용될 수 있고; 예를 들어, 초기 임상 사례 3개월 이상 이후에 수행되는 뇌의 MRI 스캔이 새로운 가돌리늄-증진 병변을 나타내는 경우, 이것은 새로운 CNS 염증성 사례를 나타낼 수 있는데, 그 이유는 MS에서의 가돌리늄 증진의 기간이 일반적으로 6주보다 짧기 때문이다. 가돌리늄-증진 병변이 없고, 새로운 T2 병변(초기 사례 시간에 MRI를 가정)이 존재하는 경우, 새로운 T2 병변 또는 가돌리늄-증진 병변의 입증과 함께 추가의 3개월 후에 반복 MR 영상화 스캔이 필요할 수 있다.

[1001] 일부 실시형태에서, 질환 효과는 전문가 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Lavery, *et al.* Multiple Sclerosis International, Vol 2014 (2014), Article ID 262350]에 기재된 측정치 중 임의의 것을 사용하여 측정된다.

[1002] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 하기 중 하나 이상을 초래한다: (a) EDSS의 1.0점의 하락으로서 정의되는 장애의 악화의 예방, (b) 재발까지의 시간 증가, (c) 가돌리늄 증진 병변의 수 및/또는 부피의 감소 또는 안정화, (d) 감소된 연관 재발률, (e) 증가된 재발 기간 및 NRS 점수에 의한 중증도, (f) MRI에 의해서 측정되는 경우 질환 활성도의 감소(새로운 병변 또는 커진 병변의 연간 비율), (g) 1년 또는 2년째에 더 낮은 평균 재발 횟수, (h) 3개월째에 EDSS에 의해서 평가되는 경우 지속된 질환 진행, (i) CDMS로의 전환의 예방, (j) 새로운 또는 증가된 T2 병변이 없거나 거의 없음, (k) 하이퍼인텐스 T2 병변 부피의 최소 변화, (l) 맥도널드 정의된 MS까지의 증가된 시간, (m) 12주째에 EDSS의 지속된 악화에 의해서 측정되는 경우 장애의 진행의 예방, (n) 96주째에 재발까지의 시간의 감소 및 (o) 뇌위축의 감소 또는 안정화(예를 들어, 기준선으로부터의 백분율 변화).

[1003] 일 실시형태에서, 이전 재발 후에 3 내지 24개월(예를 들어, 6 내지 18개월, 예를 들어, 12개월)에 측정되는 경우, Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 투여되고, 치료제의 투여 전 또는 치료 개시 전의 재발률과 비교할 때(예를 들어, 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 약 10 또는 8 또는 약 4 또는 2개월 미만 동안의 투여 후에 재발률과 비교할 때) 재발률 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 초과)의 재발률 감소를 야기하기에 효과적이다.

[1004] 일 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 투여되고, 이것은 치료전 상태로부터의 EDSS 점수의 증가의 예방을 초래하기에 효과적이다. 쿠르츠케(Kurtzke) 확장 장애 상태 척도(EDSS)는 다발성 경화증의 장애를 정량하는 방법이다. EDSS는 더 낮은 계층의 MS를 갖는 사람을 묶는데 사용되었던 이전 장애 상태 척도를 대체하였다. EDSS는 8 기능성 시스템(FS)에서의 장애를 정량하고, 신경학자가 이들 각각에서 기능성 시스템 점수(FSS)를 배정하는 것을 가능하게 한다. 기능성 시스템은 피라미드, 소뇌, 뇌줄기, 감각, 장 및 방광, 시각 및 뇌이다.

[1005] 일 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 투여되고, 이것은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 투여 이후에 EDSS 점수에 비해서 (예를 들어, 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 미만 동안 또는 치료 개시 이전) EDSS 점수 감소(예를 들어, 적어도 3개월, 6개월, 1년 또는 그 초과에 걸쳐서 예를 들어, 1, 1.5, 2, 2.5, 3점 또는 그 초과)의 감소를 야기하기에 효과적이다.

[1006] 일 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 새로운 병변의 수에 비해서, 전체 또는 임의의 하나의 유형의 새로운 병변의 수의 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40% 감소)를 야기하기에 효과적이다.

[1007] 일 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 병변의 수에 비해서, 전체 또는 임의의 하나의 유형의 병변의 수의 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40% 감소)를 야기하기에 효과적이다.

- [1008] 일 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 새로운 병변의 출현율에 비해서, 전체 또는 임의의 하나의 유형의 새로운 병변의 출현율의 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%의 감소된 비율)를 야기하기에 효과적이다.
- [1009] 일 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 병변 면적의 증가에 비해서, 전체 또는 임의의 하나의 유형의 병변 면적의 증가 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%의 감소된 증가)를 야기하기에 효과적이다.
- [1010] 일 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 시신경염의 발생률 또는 증상에 비해서, 시신경염의 발생률 또는 증상의 감소(예를 들어, 개선된 시력)를 야기하기에 효과적이다.
- [1011] 각종 실시형태에서, 본 발명의 방법은 인간 대상체의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에서, 인간은 소아 인간이다. 다른 실시형태에서, 인간은 성인 인간이다. 다른 실시형태에서, 인간은 노인 인간이다. 다른 실시형태에서, 인간은 환자로 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간은 여성이다. 일부 실시형태에서, 인간은 남성이다.
- [1012] 특정 실시형태에서, 인간은 약 1 내지 약 18개월, 약 18 내지 약 36개월, 약 1 내지 약 5세, 약 5 내지 약 10세, 약 10 내지 약 15세, 약 15 내지 약 20세, 약 20 내지 약 25세, 약 25 내지 약 30세, 약 30 내지 약 35세, 약 35 내지 약 40세, 약 40 내지 약 45세, 약 45 내지 약 50세, 약 50 내지 약 55세, 약 55 내지 약 60세, 약 60 내지 약 65세, 약 65 내지 약 70세, 약 70 내지 약 75세, 약 75 내지 약 80세, 약 80 내지 약 85세, 약 85 내지 약 90세, 약 90 내지 약 95세 또는 약 95 내지 약 100세 범위의 연령이다. 각종 실시형태에서, 인간은 30세 초과 연령이다.
- [1013] 면역 조절
- [1014] 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 면역 조절의 방법에서의 용도가 발견될 수 있고 발견된다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 치료 방법은 본 명세서에 기재된 면역 조절을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역 조절은 수지상 세포(DC)의 맥락에서 변형된 IFN 신호전달을 비롯한 IFN 신호전달을 포함한다.
- [1015] 각종 실시형태에서, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 이러한 본 발명의 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 제1 표적 및 하나 이상의 면역 세포에서 발견되는 하나 이상의 항원을 인식하여 이에 결합하며, 이것은 비제한적으로 거핵구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 단핵구, 대식세포, 자연 세포, T 림프구(예를 들어, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 세포 T 세포), B 림프구, 형질 세포, 수지상 세포 또는 이의 하위세트를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 관심대상 항원에 특이적으로 결합하며 하나 이상의 면역 세포를 효과적으로 직접 또는 간접적으로 동원한다.
- [1016] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 관심대상 항원에 특이적으로 결합하며 하나 이상의 면역 세포를 효과적으로 직접 또는 간접적으로 동원하여 면역억제성 효과를 유발하고, 예를 들어, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 면역억제성 면역 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 동원한다. 일부 실시형태에서, 면역억제성 면역 세포는 조절성 T 세포(또는 "Treg", 이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 면역계를 조절하고, 자가 면역 질환을 제거하고, 자가 항원에 대한 내성을 유지하고, 항-종양 면역 반응을 방해하는 T 세포의 하위집단을 지칭함)이다. 다른 면역억제성 면역 세포는 골수성 억제세포(또는 "MSC", 이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 골수 기원, 미성숙 상태 및 T 세포 반응을 강력하게 억제하는 능력에 의해서 정의되는 세포의 이종 집단을 지칭함); 종양 연관된 호중구(또는 "TAN", 이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 면역 반응을 억제할 수 있는 호중구의 하위세트를 지칭함); 종양 연관된 대식세포(또는 "TAM", 이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 면역 반응을 감소시킬 수 있는 대식세포의 하위세트를 지칭함), M2 대식세포 및/또는 종양-유도 비만 세포(이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 골수-유래된 장기간 생존 이종 세포 집단의 하위세트를 지칭함)를 포함한다. 또한, 면역억제성 면역 세포는 Th2 세포 및 Th17 세포를 포함한다. 추가로, 면역억제성 면역 세포는 면역 세포, 예를 들어, CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포(1종 이상의 면역관문 저해성 수용체를 발현함)(예를 들어, 수용체, 제어되지 않는 면역 반응을 예방하거나 저해하는 면역 세포 상에서 발현되는 CTLA-4, B7-H3, B7-H4, TIM-3 포함)를 포함한다(문헌[Stagg, J. *et. al.*, Immunotherapeutic approach in triple-negative breast

cancer. Ther Adv Med Oncol. (2013) 5(3):169-181)] 참조).

- [1017] 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 조절 T 세포(Treg) 증식을 자극시킨다. Treg 세포는 Foxp3(Forkhead box p3) 전사 인자의 발현을 특징으로 한다. 대부분의 Treg 세포는 CD4⁺ 및 CD25⁺이고, 헬퍼 T 세포의 하위세트로 간주될 수 있지만, 작은 집단은 CD8⁺일 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법에 의해서 조절될 면역 반응은 선택적으로 항원에 대한 반응으로, Treg 세포의 증식을 유도하는 단계를 포함할 수 있다. 따라서 방법은 대상체에게 항원을 포함하는 Fc-기반 키메라 단백질 복합체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 항원은 Treg 세포의 증식을 촉진하는 아주반트와 함께 투여될 수 있다.
- [1018] 이러한 방법이 특이적 항원에 반응하여 Treg 세포의 증식 및 분화를 자극하는 것을 포함하는 한, 그것은 면역 반응을 자극하는 방법이라고 간주될 수 있다. 그러나, Treg 세포가 다른 방식으로 항원에 대한 면역계의 다른 세포의 반응을 조절할 수 있고, 예를 들어, 이의 활성도를 저해 또는 억제할 수 있다는 것을 고려할 때, 전체로서의 면역계에 대한 효과는 그러한 항원에 대한 반응을 조절(억제 또는 저해) 할 수 있을 것이다. 본 발명의 이러한 양상의 방법은 항원에 대한 면역 반응을 조절(예를 들어, 저해 또는 억제)하는 방법으로서 동등하게 지칭될 수 있다.
- [1019] 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 이러한 항원에 대한 미리 존재하는 면역 또는 진행 중인 면역 반응을 갖는 대상체에서도, 특정 항원에 대한 바람직하지 않은 면역 반응을 치료적으로 또는 예방적으로 저해 또는 억제한다. 이것은 예를 들어, 자가면역 질환의 치료에 특히 유용할 수 있다.
- [1020] 특정 조건 하에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티의 표적을 발현하는 항원 제시 세포에 대해서 항원을 표적화함으로써 특정 항원에 대해서 대상체를 내성화(tolerize)시키는 것이 또한 가능할 수 있다. 따라서 본 발명은 대상체에서 항원에 대해서 내성을 유도하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 항원을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 항원은 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 표적화 모이어티에 대해서 친화도를 갖는 결합제와 회합되고, 여기서 항원은 아주반트의 부재 하에서 투여된다. 본 명세서에서 내성은 전형적으로 면역 세포의 고갈을 포함하는데, 이것은 그렇지 않았으면 그러한 항원에 반응하거나 또는 그러한 면역 세포에서 항원에 대한 반응성의 지속적인 감소를 유도할 수 있었을 것이다.
- [1021] 대상체가 바람직하지 않은 면역 반응을 나타내거나 바람직하지 않은 면역 반응의 발생 위험이 있는 항원에 대한 Treg 반응을 증가시키는 것이 특히 바람직할 수 있다. 예를 들어, 그것은 면역 반응이 자가면역 질환에서 일어나는 자기 항원일 수 있다. 특이적 항원이 잠재적으로 병원성으로 유의한 것으로 식별된 자가면역 질환의 예는 다발성 경화증(미엘린 기본 단백질), 인슐린-의존성 진성 당뇨병(글루탐산 데카복실라제), 인슐린-내성 진성 당뇨병(인슐린 수용체), 쉐리악병(글리아딘), 수포성유사천포창(콜라겐 타입 XVII), 자가-면역 용혈성 빈혈(auto-immune haemolytic anaemia)(Rh 단백질), 자가-면역 혈소판 감소증(GpIIb/IIIa), 중증 근무력증(아세틸콜린 수용체), 그레이브병(갑상선-자극 호르몬 수용체), 사구체신염, 예컨대, 굿패스처병(알파3(IV)NC1 콜라겐) 및 악성 빈혈(내재 인자)을 포함한다. 대안적으로 표적 항원은 또한 숙주 조직에 손상을 유발하는 반응을 자극하는 외인성 항원일 수 있다. 예를 들어, 급성 류마티스열은 심근 세포 항원과 교차 반응하는 연쇄상구균성 항원에 대한 항체 반응에 의해서 유발된다. 따라서 이러한 항원 또는 특정 단편 또는 이의 에피토프는 본 발명에서 사용하기에 적합한 항원일 수 있다.
- [1022] 각종 실시형태에서, 본 발명의 작용제 또는 이들 작용제를 사용하는 방법은 자가반응성 T 세포를 감소시키거나 억제한다. 일부 실시형태에서, 선택적으로 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 맥락에서 인터페론 신호 전달을 통한, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이러한 면역억제를 유발한다. 일부 실시형태에서, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 자가반응성 T 세포를 억제할 수 있는 PD-L1 또는 PD-L2 신호전달 및/또는 발현을 자극한다. 일부 실시형태에서, 선택적으로 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 맥락에서 인터페론 신호 전달을 통한, 다중특이적 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 이러한 면역억제를 유발한다. 일부 실시형태에서, Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 자가반응성 T 세포를 억제할 수 있는 PD-L1 또는 PD-L2 신호전달 및/또는 발현을 자극한다.
- [1023] 각종 실시형태에서, 본 발명의 방법은 면역억제를 위해서 조절성 T 세포 대 효과기 T 세포의 비를 조절하여 예를 들어, 자가면역 질환을 치료하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 일부 실시형태에서, 세포독성 T 세포; 효과기 기억 T 세포; 중심 기억 T 세포; CD8⁺ 줄기세포 기억 효과기 세포; TH1 효과기 T-세포; TH2 효과기 T 세포; TH9 효과기 T 세포; TH17 효과기 T 세포 중 하나 이상을 감소 및/또는 억제한다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 일부 실시형태에서, CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ 조절성 T 세포, CD4⁺CD25⁺ 조절성 T 세포, CD4⁺CD25⁻ 조절성

T 세포, $CD4^+CD25^{high}$ 조절성 T 세포, $TIM-3^+PD-1^+$ 조절성 T 세포, 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3)⁺ 조절성 T 세포, $CTLA-4/CD152^+$ 조절성 T 세포, 뉴로필린-1 (Nrp-1)⁺ 조절성 T 세포, $CCR4^+CCR8^+$ 조절성 T 세포, $CD62L(L-셀렉틴)^+$ 조절성 T 세포, $CD45RB^{low}$ 조절성 T 세포, $CD127^{low}$ 조절성 T 세포, $LRRC32/GARP^+$ 조절성 T 세포, $CD39^+$ 조절성 T 세포, $GITR^+$ 조절성 T 세포, LAP^+ 조절성 T 세포, $1B11^+$ 조절성 T 세포, $BTLA^+$ 조절성 T 세포, 타입 1 조절성 T 세포(Tr1 세포), T 헬퍼 타입 3(Th3) 세포, 자연 살해 T 세포 표현형의 조절성 세포(NKTreg), $CD8^+$ 조절성 T 세포, $CD8^+CD28^-$ 조절성 T 세포 및/또는 IL-10, IL-35, TGF- β , TNF- α , 갈렉틴-1, IFN- γ 및/또는 MCP1을 분비하는 조절성 T-세포 중 하나 이상을 증가 및/또는 자극한다.

[1024] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 면역 자극성 신호보다 면역 저해성 신호를 선호한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 면역 활성화 또는 공자극 신호를 만전 또는 억제하는 것이 가능하다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 면역 저해성 신호를 제공하는 것이 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명의 작용제 및 방법은 비제한적으로 4-1BB, OX-40, HVEM, GITR, CD27, CD28, CD30, CD40, ICOS 리간드; OX-40 리간드, LIGHT(CD258), GITR 리간드, CD70, B7-1, B7-2, CD30 리간드, CD40 리간드, ICOS, ICOS 리간드, CD137 리간드 및 TL1A 중 하나 이상인 면역 자극성 신호의 효과를 감소시킨다. 추가로, 일부 실시형태에서, 본 발명의 작용제 및 방법은 비제한적으로 CTLA-4, PD-L1, PD-L2, PD-1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160(BY55라고도 지칭됨), CGEN-15049, CHK 1 및 CHK2 카이나제, A2aR, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5) 및 각종 B-7 패밀리의 리간드(B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 및 B7-H7를 포함하지만 이들로 제한되지 않음) 중 하나 이상인 면역 저해성 신호의 효과를 증가시킨다.

[1025] 키트

[1026] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 Fc-기반 키메라 단백질 복합체(예를 들어, 추가 치료제의 존재 또는 부재 하에서)의 투여용 키트를 제공한다. 키트는 물질 또는 성분, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 본 발명의 약제학적 조성물 중 적어도 하나의 집합이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 중 적어도 하나를 함유한다.

[1027] 키트 내에 배치된 성분의 정확한 특성은 이의 의도된 목적에 좌우된다. 일 실시형태에서, 키트는 인간 대상체를 치료할 목적으로 구성된다.

[1028] 사용을 위한 설명서가 키트에 포함될 수 있다. 사용을 위한 설명서는 목적하는 치료 결과를 달성하기 위해, 예를 들어, 암을 치료하기 위해 키트의 성분을 사용하는데 있어서 사용될 기술을 설명하는 가시적인 표현을 포함한다. 선택적으로, 키트는 당업자에 의해 용이하게 인식될 바와 같이, 다른 유용한 성분, 예컨대, 희석제, 완충제, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 주사기, 카테터(catheter), 어플리케이터(applicator), 피펫팅(pipetting) 또는 측정 도구, 봉대 물질 또는 다른 유용한 용품을 함유한다.

[1029] 키트 내의 조립된 물질 및 성분은 전문가에게 제공되어 이들의 작동성 및 유용성을 보존하는 임의의 편의성 및 적합한 방식으로 저장될 수 있다. 예를 들어, 성분은 실온, 냉장 또는 냉동 온도에서 제공될 수 있다. 성분은 전형적으로 적합한 포장재 내에 함유된다. 각종 실시형태에서, 포장재는 널리 공지된 방법에 의해 구성되어, 바람직하게는 멸균성, 오염물질이 없는 환경을 제공한다. 포장재는 키트 및/또는 이의 성분의 함량 및/또는 목적을 나타내는 외부 표지를 가질 수 있다.

[1030] 정의

[1031] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 표현은 하나 초과를 의미할 수 있다.

[1032] 또한, 언급된 수치 표시와 관련하여 사용된 경우 용어 "약"은 언급된 수치의 10%까지의 플러스 또는 마이너스의 언급된 수치를 의미한다. 예를 들어, "약 50"은 45 내지 55의 범위를 포함한다.

[1033] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 목적하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 달성하기에 충분한 양, 예를 들어, 질환 또는 장애 또는 질환 또는 장애와 연관된 하나 이상의 징후 또는 증상의 예방 또는 감소를 야기하는 양을 지칭한다. 치료적 또는 예방적 응용과 관련하여, 대상체에게 투여되는 조성물의 양은 질환의 정도, 유형 및 중증도 및 개체의 특징, 예컨대, 일반적인 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물에 대한 내약성에 좌우될 것이다. 당업자는 이들 인자 및 다른 인자에 따라서 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 조성물은 또한 1종 이상의 추가적인 치료 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법에서, 치료 화합물은 질환 또는 장애의 하나 이상의 징후 또는 증상을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바

와 같이, 이러한 조절의 부재에 비해서, 작용제 또는 자극의 존재하에서, 활성도 및/또는 효과의 관독이 유의한 양까지, 예를 들어, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 그 초과, 적어도 약 100%까지 및 이 값 포함까지 감소되는 경우 어떤 것은 "감소된다". 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 일부 실시형태에서, 활성도는 감소되며 일부 하류 관독물은 감소될 것이지만 다른 것은 증가할 수 있다.

[1034] 역으로, 이러한 작용제 또는 자극의 부재에 비해서, 활성도 및/또는 효과의 관독이 유의한 양까지, 예를 들어, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 그 초과, 적어도 약 100%까지 및 이 값 포함까지 또는 그 초과, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배까지 증가되는 경우 활성도는 "증가된다".

[1035] 본 명세서에 지칭되는 바와 같이, 모든 조성 백분율은 달리 명시되지 않는 한, 총 조성물의 중량 기준이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 단어 "포함하다" 및 이의 변형은 비제한적인 것이어서 목록 내의 항목의 인용은 본 기술의 조성물 및 방법에서 또한 유용할 수 있는 다른 유사한 항목의 배제가 아닌 것으로 의도된다. 유사하게, 용어 "할 수 있다(can 및 may)" 및 이의 변형은 비제한적인 것으로 의도되어, 실시형태가 특정 요소를 포함할 수 있거나 또는 특징이 이러한 요소 또는 특징을 함유하지 않는 본 기술의 다른 실시형태를 배제하지 않음을 열거한다.

[1036] 포함하는, 함유하는 또는 갖는과 같은 용어의 동의어로서 개방형 용어 "포함하는"은 본 명세서에 본 발명을 설명하고 청구하기 위해 사용되며, 본 발명 또는 이의 실시형태는 "로 이루어지는" 또는 "로 필수적으로 이루어지는"과 같은 대안적인 용어를 사용하여 대안적으로 기재될 수 있다".

[1037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단어 "바람직한" 및 "바람직하게는"은 특정 환경 하에서 특정 이익을 제공하는 기술의 실시형태를 지칭한다. 그러나, 다른 실시형태가 또한 동일하거나 다른 환경 하에서 또한 바람직할 수 있다. 또한, 하나 이상의 바람직한 실시형태의 인용은 다른 실시형태가 유용하지 않다는 것을 내포하지 않고, 기술 범위로부터 다른 실시형태를 배제하도록 의도되지 않는다.

[1038] 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 본 명세서에 기재된 조성물의 양은 특정한 목적을 위한 통상의 과정에 따라 실험적으로 결정될 수 있다. 일반적으로, 치료 목적을 위해 치료제를 투여하기 위해, 치료제는 약리학적 유효 용량으로 제공된다. "약제학적 유효량", "약제학적 유효 용량", "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 특히 장애 또는 질환을 치료하기 위해, 목적인 생리학적 효과 또는 목적인 결과를 달성할 수 있는 양을 생산하기에 충분한 양을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 유효량은 예를 들어, 장애 또는 질환의 증상의 발달을 지연시키고, 장애 또는 질환의 증상의 과정을 변경시키고(예를 들어, 질환의 증상의 진행을 지연시키고), 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상 또는 징후를 감소시키거나 제거하고, 장애 또는 질환의 증상을 회복시키기에 충분한 양을 지칭한다. 치료 이익은 또한 개선이 실현되는지 여부에 상관없이, 직면하는 질환 또는 장애의 진행을 중단시키거나 지연시킴을 포함한다.

[1039] 유효량, 독성, 및 치료 효능은 예를 들어, LD50(집단의 약 50%까지 치사인 용량) 및 ED50(집단의 약 50%에서 치료적으로 유효한 용량)을 측정하기 위한, 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 측정될 수 있다. 투여량은 사용된 투여형 및 활용된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이며, LD50/ED50 비로서 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 높은 치료 지수를 나타내는 조성물 및 방법이 바람직하다. 치료적 유효 용량은 예를 들어, 세포 배양 검정을 비롯한 시험관내 검정으로부터 먼저 예측될 수 있다. 또한, 용량을 동물 모델에서 제형화하여 세포 배양물 또는 적절한 동물 모델에서 결정되는 바와 같은 IC50을 포함하는 순환하는 혈장 농도를 달성할 수 있다. 혈장 속에서 기재된 조성물의 수준은 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정할 수 있다. 임의의 특별한 투여량의 효과는 적합한 생물검정에 의해서 모니터링할 수 있다. 투여량은 주치의에 의해 결정될 수 있으며, 필요에 따라, 관찰된 치료 효과를 맞추기 위해 조절할 수 있다.

[1040] 특정의 실시형태에서, 효과는 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 90%의 정량 가능한 변화를 야기할 것이다. 일부 실시형태에서, 효과는 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 50%, 약 70% 또는 심지어 약 90% 이상의 정량 가능한 변화를 야기할 것이다. 치료 이익은 또한 개선이 실현되는지 여부에 상관없이, 직면하는 질환 또는 장애의 진행을 중단시키거나 지연시킴을 포함한다.

[1041] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료 방법"은 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물의 용도 및/또는 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의학의 제조에서의 용도 및/또는 용도들을 위한 조성물에 동일하게 적용 가능하다.

[1042] 실시예

[1043] 일부 실시예에서, 님-인-홀 기술의 2개의 변이체가 사용된다: 리지웨이(문헌[Ridgway et al., Protein Engineering 1996;9:617-621]로부터 유래되고, 예를 들어, 실시예 1 내지 6에서 사용됨) 및 머천트(문헌[Merchant et al., Nature Biotechnology 1998;16:677-681]로부터 유래되고, 실시예 7 이후의 대부분의 실시예에서 사용됨). 서열은 Fc1 및 Fc2(각각 리지웨이 홀 및 님) 및 Fc3 및 Fc4(각각 머천트 홀 및 님)으로 지칭된다. 리지웨이 작제물에서 '표준' 효과기-돌연변이는 달리 언급되지 않는 한 LALA-PG(P329G)이다(실시예 4 참조). 머천트 작제물의 경우 LALA-KQ(K322Q) 돌연변이가 이러한 목적을 위해서 사용된다(실시예 4의 데이터에 기초함).

Fc1: 리지웨이 홀: 하기 아미노산 서열을 갖는 hIgG1 Fc_L234A_L235A_P329G_Y407T:
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSLKLVDSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK(서열번호 1565)

Fc2: 리지웨이 님: 하기 아미노산 서열을 갖는 hIgG1 Fc_L234A_L235A_P329G_T366Y:
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKLVDSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK(서열번호 1566)

Fc3: 머천트 홀: 하기 아미노산 서열을 갖는 hIgG1
Fc_L234A_L235A_K322Q_Y349C_T366S_L368A_Y407V:
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLVDSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK(서열번호 1567)

Fc4: 머천트 님: 하기 아미노산 서열을 갖는 hIgG1
Fc_L234A_L235A_K322Q_S354C_T366W:
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKLVDSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK(서열번호 1568)

[1044]

[1045] 실시예 전체에서, 2개의 Clec9A VHH가 사용된다: R1CHCL50(서열번호 289) 및 3LEC89(서열번호 391). 둘 다 하기와 같은 본래 서열 또는 돌연변이된 형태에서 사용된다:

[1046] o R1CHCL50_opt4: R1CHCL50_E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q-T64K(여기서 E1D, A74S, K83R, Q108L, H13Q 및 T64K는 서열번호 289의 아미노산 서열을 갖는 R1CHCL50 VHH에서의 돌연변이를 지칭함). R1CHCL50_opt4는 하기 아미노산 서열을 갖는다:

[1047] DVQLVESGGGLVPGGSLRLSAAAGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMSLRPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTIVTVSS(서열번호 1569)

[1048] o 3LEC89_opt4: 3LEC89_E1D-Q5V-A74S-Q108L-G75K(여기서 E1D, Q5V, A74S, Q108L 및 G75K는 서열번호 391의 아미노산 서열을 갖는 3LEC89 VHH에서의 돌연변이를 지칭함).

[1049] o 3LEC89_opt4는 하기 아미노산 서열을 갖는다:

[1050] DVQLVESGGGLVPGGSLRLSAAAGSFSSINVMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMSLRPEDTAVYYCKAFTRGD

[illegible][illegible]

P-961: pCDNA3.4-마우스 Ig 중쇄 -3LEC89-20*GGS-hlgG1-LALA-PG-YT (종)-20*GGS+G-IFNa2_R149A

MGWSCIIFLVATATGVHSGVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGAPTYA
DSVKGRFTISRDNAGNTVYVQLQMNSLRPEDTAVYYCAFRTRGDDYWGQGTQVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALGAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSLKTLVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG
QIFNLESTDKSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSIIAVRKYFORITLYLKEKKYSPCAWEVV
RAEIMASFSLSTNLQESLSRKE (서열 번호 1440)

P-962: pcDNA3.4-마우스 경쇄 카파-hlgG1-LALA-PG-TY (농)

MKPLPVRLLVLMFWIPASSSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
 NQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK(서열번호 1441)

[1055]

[1056]

GeneArt(써모 피셔사)에 의해서 상이한 작제물을 제조하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 10일 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 제조사의 지침에 따라서 rProtein A Sepharose Fast Flow 수지(지이 헬쓰케어사)를 사용하여 배지로부터 정제시켰다. 평균 수율은 70 내지 200mg/리터 범위였다(하기 표 참조). 환원 조건(β -머캅토에탄올(β -mEtOH) 첨가됨) 및 비환원 조건(β -mEtOH 없음) 하의 SDS-PAGE(도 21 참조, 겔의 레인 A 내지 E에 로딩된 단백질을 하기 표 1에 기재함)는 단백질이 다이설파이드-연결된 복합체로서 발현되는 것을 명백히 나타내었다. 비정상적인 클러스터링(2개의 좁 또는 2개의 홀 쇄의 조합; β -mEtOH이 없는 겔의 레인 D 및 E에서 *, ** 또는 ***로 나타낸 바와 같은, 겔 상의 추가 밴드)이 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 D 및 E에서 관찰된다. 환원 조건 하에서, 이중이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 2개의 부분이 명확하게 분리된다.

[1057]

이종이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체는 동종이량체 단백질보다 더 가용성인 것으로 보였다. 후자의 경우, 1mg/ml 미만의 농도에서도, 단백질은 응집 및 침전되는 경향이 있었다. LightCycler 480 System(로슈사(Roche))에서 SYPRO Orange(시그마-알드리치사)를 사용한 단백질 용융 분석은, 상이한 단백질의 용융 온도가 매우 대
 400

				리터당 수율(mg)
동종이량체	A	P-956	Fc-3LEC89-IFNa2_R149A	73.2
	B	P-957	3LEC89-Fc-IFNa2_R149A	176.8
이종이량체	C	P-958 + P-959	3LEC89-Fc + Fc-IFNa2_R149A	199.2
	D	P-960 + P-962	Fc-3LEC89-IFNa2_R149A + Fc	174.8
	E	P-961 + P-962	3LEC89-Fc-IFNa2_R149A + Fc	156

[1058]

[1059] 단백질의 안정성을 추가로 예측하기 위해서, 이종이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체 "C", "D" 및 "E"(도 20A 내지 도 20E 참조)를 5회의 동결 및 해동 사이클에 적용하였다. 해동 직후에 단백질 응집물을 원심분리로 제거하고, 단백질 농도를 측정하고 플로팅하였다(도 22 참조). 단백질 C 및 D는, 단백질 E보다 동결-해동에 더 내성인 것으로 보였다.

[1060]

실시예 2: Fc-기반 키메라 단백질 복합체 특징규명

[1061]

Octet 기기(포르테바이오사(ForteBio))에서의 생물층 간섭측정(BLI) 기술을 사용하여 인간 Clec9A에 대한 이종이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 친화도를 결정하였다. 재조합 Clec9A를 바이오티닐화시켰고, 스트랩타 비딘 센서에서 트래핑시켰다. 로딩된 팁을 연속 희석 Fc-융합체와 함께 인큐베이션시켰다. 간섭 패턴의 이동을 사용하여 회합 및 해리 속도 및 이에 따라서 친화도를 정량하였다. 하기 표에 나타난 데이터는, 친화도는 단백질 C 및 E에서 대등하지만, 단백질 D에서는 10배 더 낮음을 나타낸다.

샘플 ID	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
958 + 959 (C)	2.61E-09	1.29E+05	3.37E-04
960 + 962 (D)	3.16E-08	3.12E+04	9.88E-04
961 + 962 (E)	3.88E-09	1.07E+05	4.16E-04

[1062]

[1063] 이종이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체의 생물학적 활성도를 연구하기 위해서, 6 내지 16개의 리포터 활성도를 모체 및 HL116-hClec9A 세포주에서 측정하였다. HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다 모체 HL116 세포에 인간 Clec9A 서열을 암호화하는 발현-백터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hClec9A 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배재 시딩하고, 그 다음 양성 대조군으로서 IFNa2의 연속 희석물 및 Fc AFN으로 6시간 동안 자극시켰다. 세포 용해물에서 루스퍼라제 활성도를 측정하였다. 도 23에서의 데이터는, 동종이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체가 이종이량체 Fc-기반 키메라 단백질 복합체보다 약간 더 활성임을 나타낸다. 모든 경우에 표적화된 세포에 대한 활성도 대 모체 세포에 대한 활성도는 10,000배를 초과하게 차이가 있음이 관찰되었다.

[1064]

실시예 3: 마우스에서의 약동학 연구

[1065]

Fc-기반 Actaferon(Fc-AFN)의 약동학적 거동을 평가하기 위해서, 분자 P957 및 P958/P959(실시예 1)를 각각의 작제물에 대해서 12마리의 마우스에서 1.5mg/kg으로 정맥내로 투여하였다. K-EDTA 혈액을 5분, 8시간 및 2일에 제1 군의 3마리 마우스로부터 채취하고, 15분, 1일 및 4일에 제2 군의 3마리 마우스로부터 채취하고, 1일, 7일 및 14일에 제3 군의 3마리 마우스로부터 채취하고, 3시간, 21일 및 28일에 제4군의 3마리 마우스로부터 채취하였다. 무손상 Fc-AFN의 농도를 ELISA로 측정하였다. 간략하면, MAXISORP Nunc Immune 플레이트(써모 사이언티픽사)를 항-인간 인터페론 알파 mAb(클론 MMHA-13; 피비엘 어세이 사이언스사)로 PBS 중의 0.5µg/ml로 배재 코팅하였다. PBS + 0.05% Tween-20으로 플레이트를 4회 세척한 후, 이것을 실온에서 적어도 1시간 동안 PBS 중의 0.1% 카세인으로 차단하였다. 그 다음, 희석된 샘플 및 표준품을 실온에서 2시간 동안 PBS 중의 0.1% 카세인에서 인큐베이션시켰다. 또 다른 세척 사이클 후, 주문 제작한 토끼-항-VHH(PBS 중의 0.1% 카세인 중에서 1/20000로 희석)를 2시간 동안 실온에서 인큐베이션시키고, 그 다음 추가 세척 사이클에 적용하고, HRP-접합된 염소 항-토끼(Jackson - 111-035-144; 0.1% 카세인 중의 1:5000)와 함께 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 최종 세척 사이클 후, 제조사의 설명서에 따라서 KPL 기질(5120-0047; 세라케어사(SeraCare))를 사용하여 퍼옥시다제 활성도를 측정하였다. 샘플로부터의 농도를 GraphPad Prism을 사용하여 계산하였다. 측정된 농도를 도 24에 플

로팅한다. 최종 반감기는 P958/P959의 경우 평균 약 4.5일, P957의 경우 약 3.25일인 것으로 예측되었다.

[1066] 실시예 4: 인간화된 마우스에서의 효능 연구

[1067] Fc-기반 AFN의 생체내 효능을 평가하기 위해서 분자 P957 및 P958/P959(실시예 1; 인간 CLEC9A를 표적으로 함, 고도로 특이적인 종래의 수지상 세포 1(cDC1) 마커)를 인간화된 마우스에서 종양 모델로 시험하였다. 간략하면, 갓 난 NSG 마우스(1 내지 2일령)에게 100cGy로 치사량 이하를 조사하였고, 그 다음 1×10^5 개의 (HLA-A2 양성 제대혈로부터의) CD34+ 인간 줄기세포를 간내 전달하였다. 13주 후 줄기세포 전달 마우스에게 25×10^5 인간 RL 세포 림프종 세포(ATCC CRL-2261; 인터페론(IFN)의 직접적인 항-증식 효과에 감응성이 아님)를 피하 접종하였다. 종양 접종 후 제6일에서 제17일까지, 마우스를 30 μ g의 인간 FMS-유사 타이로신 키나제 3 리간드(Flt3L) 단백질로 매일 복강내 처리하였다. 감지할 수 있는 종양이 가시적인 경우 완충제 또는 Fc-AFN(25 μ g)으로의 주 단위 정맥내 주사를 종양 접종 10일 후 시작하였다(군당 n=6마리 마우스). 종양 크기(캘리퍼 측정), 체중 및 체온을 매일 측정하였다. 도 25는 제2 처리 후 7일까지 종양 성장을 도시하고(마우스는 PBS 또는 AFN을 주단위 주사로 제공받았고, 데이터는 제2 주단위 처리 후 7일까지 종양 성장을 나타냄), 모든 작제물이 유사한 수준의 종양 성장 저해를 유도하였음을 나타낸다. 체중 및 체온에 대한 데이터는 완충제 처리와 AFN 처리 간에 어떠한 중요한 차이도 나타내지 않았는데, 이는 AFN 처리가 양호하게 용인되었다는 것을 뒷받침한다.

[1068] 실시예 5: 링커 길이 이중이량체 작제물

[1069] 실시예 1 및 2의 이중이량체 Fc AFN 구성에서, VHH와 Fc 사이에 뿐만 아니라 Fc와 IFN 사이에 20*GGs 링커를 사용하였다. 생물층 간섭측정(BLI)으로 Clec9A에 대한 생물학적 활성도(HL116-hClec9A 리포터) 또는 친화도에 대한 상이한 길이의 이들 링커의 효과를 평가하였다.

[1070] 본 실시예 및 하기 실시예에서, 다양한 Fc 변이체는 하기와 같다(아미노산 번호는 EU 협약을 지칭한다(PNAS, Edelman et al., 1969; 63 (1) 78-85)):

[1071] • Fc: hIgG1 Fc_L234A_L235A_P329G(여기서 L234A, L235A 및 P329G는 hIgG1 Fc 서열에서의 돌연변이임)

[1072] • Fc1: 리지웨이 홀: hIgG1 Fc_L234A_L235A_P329G_Y407T(여기서 L234A, L235A, P329G 및 Y407T는 hIgG1 Fc1 서열에서의 돌연변이임)

[1073] • Fc2: 리지웨이 좁: hIgG1 Fc_L234A_L235A_P329G_T366Y(여기서 L234A, L235A, P329G 및 T366Y는 hIgG1 Fc 서열에서의 돌연변이임)

[1074] 발현에 사용된 리더 서열은 실시예 1에서의 것과 동일하고, 본 실시예 이후에서 작제물 중 어느 것도 추가로 상세하게 나타내지 않았다.

[1075] 사용된 링커는 다수의 GGS 반복부, 선택적으로 그 다음 추가적인 단일 글리신 잔기로 이루어진다. 이것은 nGGs로 지칭되며, 여기서 n은 GGS 반복부의 수를 나타내고, 선택적인 추가의 G는 작제물 명칭에 별도로 제시되지 않는다.

작제물

- R1CHCL50_opt4-5*GGG-Fc1 (P-1105)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDNKNT
TVYLMQNSLRPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSDKHTHTCPPCPAPEAAGGSPV
FLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLTSLKTLVDKSRWQQGNVSCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1442)

- R1CHCL50_opt4-3*GGG-Fc1 (P-1106)

DVQLVESGGGLVQPQGSRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDNKNT
TVYLQMNSLRPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGSDKHTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHDEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALGAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLTSLKTVDSKRWQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK(저열번호 1443)

- 3LEC89_opt4-5*GGS-Fc1 (P-1107)

DVQLVESGGGLVQPQGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNKSN
TVYLQMNSLRPEDTAVYYCAFTRGDDYWGQGLTIVTSSGGSGSGSGSGSGSDKHTCPPCPAPEAAGGPSV
FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSGDSFFLTSLKTVDSKSRVWQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1444)

- 3LEC89_opt4-3*GGS-Fc1 (P-1108)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN SKN
TVYLQMNSLRPEDTAVYYCAKTRGDDYWGQGLTIVSSGGSGSGGSDKHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHQDVLNGKEYCKV
SNKALGAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLTSLTKVDSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK(저원번호 1445)

- Fc2-10*GGS-IFNa2_R149A(P-1109)

DKTHTCPPCPAPEAGGSPVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEF
GNQFQKAETIPVLHEMIQIFNLFSTDKSSAAWDETLLDKFYTELYQQNLNDEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKY
FQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSLNLQESLSRKE(서열번호 1446)

- Fc2-5*GGS-IFNa2_R149A (P-1110)

DKTHTCPPCPAPEAGGSPVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG
GSGGSGGSGGSGGSGGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQ
QIFNLFSTKSSAAWDETLDDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAW
EVVRAEIMASFLSTNLQESLSRKE(서열번호 1447)

- Fc2-3*GGS-IFNa2 R149A (P-1111)

DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGKG
GSGSGSGSGCDLPQTHSLGSRRTMLLAQMRKISLSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQIQIFNLFS
TKDSSAAWDETLLDKFYTELQQNLDEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAE
IMASFSLSSTNLQESLSRKE(서열번호 1448)

[1076]

[1077]

[1078] 링커-길이 변이체의 생산 및 정제

[1079] GeneArt(써모 피셔사)에 의해서 상이한 작제물을 제조하고, 홀(Fc1-기반)과 눅(Fc2-기반)의 조합물을 도 7B에 요약된 바와 같은 실시예 1의 작제물 P958/959과 유사한 이중이량체 구성으로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심 분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액 으로부터 정제시켰다. 링커-길이의 변화는 생성된 단백질의 생산(100 내지 300mg/리터 범위의 수율) 및 안정성에 영향을 미치지 않는 것으로 보였다.

[1080] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1081] HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다 모체 HL116 세포에 인간 Clec9A 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hClec9A 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배재 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. 도 26 및 표 6의 데이터는, 링커-길이의 변화가 표적화된 세포(HL116-hClec9A 세포)의 생물학적 활성도에 중요한 효과를 갖지 않음을 나타낸다. 중요하게는 3LEC89-5*GGS-Fc1 기반 작제물 중 임의의 것에 대해서 측정된 생물학적 활성도는 또한 실시예 2에서 측정된 바와 같이 3LEC89-20*GGS-Fc1/Fc2-20*GGS-IFNa2_R149A에 대해서 측정된 생물학적 활성도와 대등하다.

표 6

HL116 세포에 대한 링커-길이 변이체의 생물학적 활성도, 생물학적 활성도의 EC₅₀(ng/ml) 값의 요약은 도 26에서 측정하였다.

	EC ₅₀ (ng/ml)			
	R1CHCL50-5*GGS-Fc1	R1CHCL50-3*GGS-Fc1	3LEC89-5*GGS-Fc1	3LEC89-3*GGS-Fc1
Fc2-10*GGS-IFNa2_R149A	2.04	3.37	1.52	3.11
Fc2-5*GGS-IFNa2_R149A	1.89	4.33	1.14	3.22
Fc2-3*GGS-IFNa2_R149A	2.42	3.63	1.15	2.35

[1082]

[1083] hClec9A에 대한 친화도

[1084] Octet 기기(포르테바이오사)에서의 생물층 간섭측정(BLI) 기술을 사용하여 인간 Clec9A에 대한 링커-길이 변이체의 친화도를 결정하였다. 따라서 재조합 Clec9A를 바이오티닐화시켰고, 스트렙타비딘 센서(포르테바이오사)에서 트래핑시켰다. 로딩된 팁을 연속 희석 Fc-융합체와 함께 인큐베이션시켰다. 본 실험에서, 3LEC89 및 R1CHCL50 홀 작제물을 10*GGS 눅 작제물과 함께 5*GGS 또는 3*GGS 링커와 조합하고, 2개의 20*GGS 링커를 갖는 본래 3LEC89 구성과 비교하였다. 간섭 패턴의 이동을 사용하여 회합 및 해리 속도(및 이에 따른 친화도)를 정량하였다. 표 7에 요약된 데이터는, 링커의 짧아짐은 hClec9A에 대한 친화도에 부정적인 영향을 갖지 않음을 나타낸다.

표 7

hClec9A에 대한 링커-길이 변이체의 친화도

	KD (M)	KD 오차	ka (1/Ms)	ka 오차	kdis (1/s)	kdis 오차
3LEC89-20*GGS-Fc1 + Fc2-20*GGS-IFNa2_R149A	7.50E-09	3.72E-11	1.07E+05	3.26E+02	8.00E-04	3.15E-06
3LEC89-5*GGS-Fc1 + Fc2-10*GGS-IFNa2_R149A	8.42E-09	5.76E-11	1.23E+05	5.82E+02	1.00E-03	5.10E-06
3LEC89-3*GGS-Fc1 + Fc2-10*GGS-IFNa2_R149A	3.12E-09	2.20E-11	1.67E+05	4.86E+02	5.00E-04	3.35E-06
R1CHCL50-5*GGS-Fc1 + Fc2-10*GGS-IFNa2_R149A	7.46E-09	3.76E-11	1.60E+05	5.76E+02	1.20E-03	4.20E-06
R1CHCL50-3*GGS-Fc1 + Fc2-10*GGS-IFNa2_R149A	1.20E-08	9.07E-11	1.39E+05	8.59E+02	1.70E-03	7.26E-06

[1085]

[1086]

실시예 6: 링커 길이 동종이량체 작제물

[1087]

실시예 1 및 2의 동종이량체 Fc AFN 구성에서, VHH와 Fc 사이에 뿐만 아니라 Fc와 IFN 사이에 20*GGS 링커를 사용하였다. 생물학적 활성도(HL116-hClec9A 리포터)에 대한 상이한 길이의 이들 링커의 효과를 평가하였다.

작제물:

o 3LEC89_opt4-10*GGS-Fc-10*GGS-IFNa2_R149A (P-1144)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISVFNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN SKN
TVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSG
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQF
QKAETIPVLHEMIQIFNLFSTKDSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRIT
LYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQESLRSKE(서열번호 1449)

o 3LEC89_opt4-5*GGS-Fc-5*GGS-IFNa2_R149A (P-1145)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISVFNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN SKN
TVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLP
QTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQIFNLFSTKDSAAWDETLLD
KFYTELYQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQESL
RSKE(서열번호 1450)

o 3LEC89_opt4-3*GGS-Fc-3*GGS-IFNa2_R149A (P-1146)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISVFNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN SKN
TVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHSLGSRRTLMLLA
QMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQIFNLFSTKDSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEA
CVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQESLRSKE(서열번호
1451)

o 3LEC89_opt4-AAA-Fc-AAA-G-IFNa2_R149A (P-1147)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISVFNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN SKN
TVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGLTVTVSSAAADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALG
APIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKAAAGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKD
RHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQIFNLFSTKDSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGTETPL
MKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQESLRSKE(서열번호 1452)

[1088]

[1089] 링커-길이 변이체의 생산 및 정제

[1090] 도 1A에 요약된 바와 같은 실시예 1의 작제물 P957과 유사하게 GeneArt(썬모 피셔사)에 의해서 상이한 작제물을 제조하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(썬모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1 주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 제조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(썬모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1091] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1092] HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루시퍼라제 유전자를 함유한다 모체 HL116 세포에 인간 Clec9A 서열을 암호화하는 발현-백터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hClec9A 세포를 96웰당 20,000개 세포로 밤새 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. 표 8의 데이터는, 링커-길이의 변화가 표적화된 세포(HL116-hClec9A 세포)의 생물학적 활성도에 중요한 효과를 갖지 않음을 나타낸다.

표 8

HL116 세포에 대한 링커-길이 동종이량체 변이체의 생물학적 활성도.

	EC ₅₀ (ng/ml)
3LEC89(opt4)-10*GGG-Fc-10*GGG-IFNa2_R149A	1.77
3LEC89(opt4)-5*GGG-Fc-5*GGG-IFNa2_R149A	2.80
3LEC89(opt4)-3*GGG-Fc-3*GGG-IFNa2_R149A	2.33
3LEC89(opt4)-AAA-Fc-AAA-IFNa2_R149A	2.79

[1093]

[1094] 실시예 7: 대안적인 효과기 돌연변이

[1095] Fc 도메인의 효과기 기능, 즉, 보체 의존적 세포독성(CDC) 또는 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC)을 약화시키기 위해서, Fc-감마 수용체 결합에 주로 영향을 미치는 L234A_L235A 돌연변이를 4개의 추가 Fc 효과기-돌연변이(P329G, K322Q, K322A 또는 P331S)와 조합하여 보체 결합을 추가로 감소시켰다. 이들 돌연변이를 20*GGG 링커를 갖는 3LEC89-기반 이중이량체 Fc 포맷에 적용하였다. 생성된 단백질을 생물학적 활성도(HL116-hClec9A 리포터) 및 보체 결합(BLI; 옥텟사)에 대해서 시험하였다.

작제물

○ 3LEC89-20***GGS-Fc1_P329G** (P-958)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISVNAWGYYRQAPGKQRELVAAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNAG
NTVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSKDTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSLKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1453)

○ Fc2_P329G-20*GGS-IFNa2_R149A (P-959)

[illegible]

○ 3LEC89-20*GGS-Fc1_K322Q(P-1074)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTADSVKGRFTISRDNAG
NTVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDYWGQGTQVTVSS**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
S**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSD**KHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTTLHQDWLNGKEYKCQVSNKALPAIEKTISKAKGQ
PREPVYTLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSLKLVDSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(저 열 번 호 1455)

○ Fc2_K322Q-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1077)

[illegible]

○ 3LEC89-20***GGS**-Fc1_K322A(P-1073)

[illegible]

○ Fc2_K322A-20*GGs-IFNa2_R149A(P-1076)

[illegible]

- 3LEC89-20***GG**S-Fc1_P331S(P-1075)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNAG
NTVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSDKHTCPPCPAEEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASPJEKTIKAKGQ
PREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSLKTVDKSRWQ
QGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1459)

○ Fc2_P331S-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1078)

[illegible]

[1097]

[1098]

효과기 돌연변이 변이체의 생산 및 정제

[1099]

상이한 효과기-돌연변이를 갖는 3LEC89-기반 Fc AFN을 도 7B에 요약된 이중이량체 AFN으로서 그리고 상기 실시예에 기재된 바와 같이 ExpiCHO 세포에서 생산하였다. 재조합 단백질을 제조사의 지침에 따라서 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다. 상이한 돌연변이체에서 생산 수율(50 내지 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 및 안정성에서 상당한 차이가 관찰되지 않았다.

$[1100]$

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1101]

대안적인 효과기-돌연변이체의 생물학적 활성도를 상기 실시예에 기재된 바와 같이 측정하였다. 간략하면, 모체 HL116 및 유래된 HL116-hClc9A를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 루시페라제 활성도를 측정하고, 도 27에 플로팅하였다. 데이터는, 생성된 돌연변이체가 표적화된(HL116-hClc9A) 및 비표적화된(모체 HL116) 세포에 대해서 매우 대등한 생물학적 활성화를 나타냄을 명확히 나타내며, EC₅₀ 값은 0.3 내지 0.65ng/ml로 다양하였다.

[1102]

보체(C1q)에 대한 친화도

[1103]

보체 성분 C1q(C1q)에 대한 친화도에 대한 상이한 효과기-돌연변이의 효과를 Octet 기기(포르테바이오사)에서의 생물층 간섭측정(BLI) 기술을 사용하여 결정하였다. 상이한 돌연변이를 갖는 Fc AFN 또는 양성 대조군으로서의 hIgG1을 단백질 A 바이오-센서(포르테바이오사) 상에 로딩하고, 그 다음 재조합 C1q(100 nM; ProSpec)로 접촉하였다. 도 28의 데이터는, 모든 효과기-변이체가 C1q에 결합하는 능력을 상당히 손실하였고, 돌연변이체들 간에

는 상당한 차이가 관찰되지 않았음을 명확하게 나타낸다.

실시예 8: IFNa2 변이체

여기서, 본 발명자들은 106번 위치(T106) 상의 hIFN α 2 0-글리코실화 부위의 돌연변이의 효과를 평가하고, 두 자연 IFN α 2 변이체: IFN α 2A 및 IFN α 2B의 생물학적 활성도를 비교한다.

작품물:

- R1CHCL50_opt4-5*GGS-Fc1 (P-1105)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDN SKN
TVYQLQMNSLRPEDTAVVYCYLVALKAEYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSDKTHTPCPPEAFEAAGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYCKVKSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLTSLKTLVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK(서열번호 1461)

o 3LEC89_opt4-5*GGS-Fc1 (P-1077)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNKSN
TVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSKDHTHTPPCPAPEAAGGPSV
FLPPPKPDTLMISRTEPVTCTVVDVSHDEPVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNG
KEYCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLTSLKTLVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1462)

○ Fc2-10*GGS-IFNa2A_R149A (P-1109)

[illegible]

o Fc2-10*GGS-IFNa2A T106A-R149A (P-1302)

DKTHTCPPCAPEAAGGSPFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVK/SNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHQKLSLSPGKG
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHSLGSRRTMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEF
GNQFQKAETIPVLHEMIQINFLSTKDSAAWDETLLDKFYETELYQQLNDLEACVIQGVGV^{ET}PLMKEDSILAVRKY
FQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSLTLNQESLSRKE(서열번호 1464)

o Fc2-10*GGS-IFNa2A T106E-R149A (P-1303)

DKTHTCPCPAPEAGGSPVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG
GSGGGSGGSGGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGCDLPQTHSLGSRRTLLMLLAQMRKISLFCCLKDRHDFGFPQEEF

GNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTEL YQQLNDLEACVIQGVGVEETPLMKEDSILAVRKY
FQRITLYLKEKKYSPCAWEVWRAEIMASFSLSTNLQESLSKE(서 열 번 호 1465)

○ Fc2-10*GGS-IFNa2B_R149A(P-1304)

DKHTKCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNYHQKSLSLSPGKG
GSGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRLSFLSCLKDRHDFGFPEEF
GNQFQKAETIPVLHEMIQIQLNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKY
FQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSLNLQESLSRKE(서열번호 1466)

○ Fc2-10***GGS**-IFNa2B_1106A-R149A(P-1305)

DKHTKCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRLSFLSCLKDRHDFGFPEEF
GNQFQKAETIPVLHEMIQIFNLFSTDKSSAAWDETLLDKFYTELQQLNDLEACVIQGVGVAETPLMKEDSILAVRKY
FQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSLNLQESLSRKE(서열번호 1467)

○ Fc2-10***GG**S-IFNa2B_ T106E-R149A(P-1306)

DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRLSFLSCLKDRHDFGFPQEEF
GNQFQKAETIPVLHEMIQIFNLFSTDKSSAAWDETLLDKFYTELQQLNDLEACVIQGVGVETPLMKEDSILAVRKY
FQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQESLSKE(서열번호 1468)

[1107]

[1108]

IFN α 2 변이체의 생산 및 정제

[1109]

R1CHL50-5*GGS-Fc1 또는 3LEC89-5*GGS-Fc1을 10*GGS 링커를 통해서 Fc2에 융합된 돌연변이된 O-글리코실화 부위(T106, T106A 또는 T106E)를 갖거나 갖지 않는 IFNa2A 또는 IFNa2B의 R149A 돌연변이체와 조합하여 도 7B에 요약된 구성을 갖는 이중이량체 ActaFeron(AFN)을 생성하였다. 제조사의 지침에 따라서 ExpCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 조합물을 일시적으로 발현시켰다. 재조합 단백질을 제조사의 지침에 따라서 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다. 상이한 조합물의 생산-수준은 대등하였고, 170 내지 420 µg/ml로 다양하였다. O-글리코실화의 손실을 SDS-PAGE를 사용하여 확인하였다.

[1110]

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1111]

대안적인 IFNa2 돌연변이체의 생물학적 활성도를 상기 실시예에 기재된 바와 같이 측정하였다. 간략하면, 모체 HL116 및 유래된 HL116-hC1ec9A를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 루시페라제 활성도를 측정하고, 도 29에 플로팅하고, 표 9에 요약하였다. 데이터는, IFNa2B를 기반으로 하는 AFN이 IFNa2A를 기반으로 하는 것보다 단지 약간 더 강력한 반면, IFNa2 O-글리코실화 부위 T106(A 또는 E에 대해서)의 돌연변이는 신호전달에 영향을 미치지 않음을 시사한다.

표 9

생물학적 활성도에 대한 IFNa2 돌연변이의 효과,
도 29에서 측정된 생물학적 활성도의 EC₅₀(ng/ml) 값의 요약

	EC ₅₀ (ng/ml)			
	3LEC89		R1CHCL50	
	IFNa2A	IFNa2B	IFNa2A	IFNa2B
야생형	0.98	0.58	1.68	1.07
T106A	0.58	0.37	1.49	0.61
T106E	1.04	0.38	1.58	1.18

[1112]

[1113]

IFNAR2에 대한 친화도

[1114]

여기서, BLI로 IFNAR2에서 이의 수용체 IFNAR2에 대한 친화도에 대한 IFNa2 돌연변이의 효과를 Octet 기기에서 평가하였다. IFNa2에서 서열 변이를 갖는 R1CHCL50-기반 Fc 변이체를 단백질 A 바이오-센서(폴사(Pal1))에 로딩하고, 그 다음 연속 희석 재조합 IFNAR2(시노바이올로지컬사(SinoBiological))와 함께 인큐베이션시켰다. 간섭 패턴의 이동을 사용하여 회합 및 해리 속도 및 이에 따라서 친화도를 정량하였다. 이들 실험은, 돌연변이가 IFNAR2에 대한 친화도에 중요한 영향을 갖지 않음을 나타낸다(데이터 나타내지 않음).

[1115]

실시예 9: 추가적인 Fc 포맷

[1116]

이전 실시예에서, VHH(R1CHCL50 또는 3LEC89)가 Fc 부분의 N- 및 IFNa2 돌연변이체 C-말단에 클로닝된 이중 Fc 포맷을 사용하였다. 본 실시예에서, 분자의 동일한 부분(N- 또는 C-말단)에 VHH 및 IFNa2 돌연변이체를 갖는 포맷을 생성시켰다. 생성된AFN을 생물학적 활성도(HL116-hClec9A 리포터) 및 hClec9A 친화도(Octet 기기에서의 생물층 간섭측정(BLI) 기술)에 대해서 시험하였다.

작제 물:

○ 3LEC89-20***GGG**-Fc1 (P-958)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNAG
NTVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQVTVSS**GGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1469)

○ Fc2-20***GGG**-IFNa2_R149A (P-959)

DKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**G**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHSLG
SRRTLMLLAQMRKISLFSLCKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSAAWDETLLDKFYTEL
YQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVRAEIMASFSLSTNLQESLSRKE(
서열번호 1470)

○ R1CHCL50_opt4-20***GGG**-Fc1 (P-1213)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDN SKN
TVYLQMNSLRPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGLTVTVSS**GGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1471)

○ IFNa2_R149A-20***GGG**-Fc2 (P-1214)

CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSLCKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSAAWDE
TLLDKFYTELQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVRAEIMASFSLSTNL
QESLSRKE**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**DK
THTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서
열번호 1472)

○ Fc1-20***GGG**-R1CHCL50_opt4 (P-1215)

DKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**G**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDVQLVESGGGL
VQPGGSLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRP
EDTAVYYCYLVALKAEYWGQGLTVTVSS(서열번호 1473)

○ Fc1-20***GGG**-3LEC89_opt4 (P-1216)

DKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**G**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDVQLVESGGGL
VQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRP
EDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGLTVTVSS(서열번호 1474)

상이한 Fc 포맷의 생산 및 정제

홀(C- 또는 N-말단에 VIII를 가짐) 및 낚(C- 또는 N-말단에 돌연변이체 IFNa2를 가짐) 서열을 하기와 같이 조합

하였다:

- [1121] • 3LEC89-20*GGS-Fc1 + Fc2-20*GGS-IFNa2_R149A(구성: 도 7B);
- [1122] • R1CHCL50-20*GGS-Fc1 + Fc2-20*GGS-IFNa2_R149A(구성: 도 7B);
- [1123] • 3LEC89-20*GGS-Fc1 + IFNa2_R149A-20*GGS-Fc2(구성: 도 7C);
- [1124] • R1CHCL50-20*GGS-Fc1 + IFNa2_R149A-20*GGS-Fc2(구성: 도 7C);
- [1125] • Fc1-20*GGS -3LEC89 + Fc2-20*GGS-IFNa2_R149A(구성: 도 7D);
- [1126] • Fc1-20*GGS -R1CHCL50 + Fc2-20*GGS-IFNa2_R149A(구성: 도 7D);

[1127] 이들 서열을 ExpCHO 세포에서 생산하였다. 재조합 단백질을 제조사의 지침에 따라서 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다. 상이한 Fc 포맷의 수율을 대등하였고, 100 내지 250 μ g/ml 범위였다.

[1128] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1129] 상이한 Fc-포맷의 생물학적 활성도를 상기 실시예에 기재된 바와 같이 측정하였다. 간략하면, 모체 HL116 및 유래된 HL116-hClec9A를 Fc AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 루시퍼라제 활성도를 측정하고, 도 30에 플로팅하고, 표 10에 요약하였다. 데이터는, C-말단에 클로닝된 VHH 및 IFNa2_R149A 둘 다를 갖는 Fc 포맷이 다른 2개의 포맷에 비해서 표적화된 세포에 대해서 다소 덜 활성임을 시사한다. 중요하게는, 작제물 중 어느 것에 대해서도 비표적화된 세포(모체 HL116)에서 신호전달이 관찰되지 않았고, 따라서 모든 작제물은 매우 높은 표적화 지수를 보유한다.

표 10

상이한 Fc 포맷의 생물학적 활성도. 생물학적 활성도의 EC₅₀(ng/ml) 값의 요약은 도 30에서 측정하였다.

	EC50 (ng/ml)	
	R1CHCL50	3LEC89
VHH-20*GGS-Fc1 + Fc2-20*GGS-IFNa2_R149A	0.63	0.79
VHH-20*GGS-Fc1 + IFNa2_R149A-20*GGS-Fc2	0.66	0.53
Fc1-20*GGS-VHH + Fc2-20*GGS-IFNa2_R149A	1.28	1.47

[1130]

[1131] hClec9A에 대한 친화도

[1132] 인간 Clec9A에 대한 상이한 Fc 포맷의 친화도를 실시예 1에 기재된 바와 같이 결정하였다. 표 11에 요약된 데이터는, 상이한 포맷 간의 회합 및 해리의 차이(및 따라서 KD)는 단지 미미함을 나타낸다.

표 11

Clec9A에 대한 상이한 Fc 포맷의 친화도

	KD (M)	KD 오차	kon (1/Ms)	kon 오차	kdis(1/s)	kdis 오차
3LEC89-Fc + Fc-IFN	1.56E-09	1.17E-11	3.75E+05	1.22E+03	5.85E-04	3.92E-06
R1CHCL50-Fc + Fc-IFN	2.55E-09	2.41E-11	3.12E+05	1.70E+03	7.96E-04	6.13E-06
3LEC89-Fc + IFN-Fc	1.61E-09	1.72E-11	2.85E+05	1.13E+03	4.61E-04	4.55E-06
R1CHCL50-Fc + IFN-Fc	2.15E-09	2.39E-11	2.84E+05	1.54E+03	6.09E-04	5.92E-06
Fc-3LEC89 + Fc-IFN	3.23E-09	2.77E-11	2.85E+05	1.55E+03	9.19E-04	6.13E-06
Fc-R1CHCL50 + Fc-IFN	1.83E-09	1.48E-11	2.96E+05	1.02E+03	5.42E-04	3.95E-06

[1133]

[1134]

실시예 10: 2개의 상이한 눅-인-홀(KiH) 돌연변이의 비교

[1135]

여기서, 눅-인-홀 기술의 2개의 변이체: 리지웨이(상기 실시예에 사용된 바와 같음) 및 머천트를 비교하였다. 서열은 Fc1 및 Fc2(각각 리지웨이 홀 및 눅) 및 Fc3 및 Fc4(각각 머천트 홀 및 눅)으로 지칭된다. KiH 둘 다를 갖는, 도 7B에 요약된 구성을 갖는 Fc 작제물을 VHH R1CHCL50 및 3LEC89를 기반으로 하여 제조하였다.

[1136]

● Fc1: 리지웨이 홀: hIgG1 Fc_L234A_L235A_P329G_Y407T

[1137]

● Fc2: 리지웨이 눅: hIgG1 Fc_L234A_L235A_P329G_T366Y

[1138]

● Fc3: 머천트 홀: hIgG1 Fc_L234A_L235A_K322Q_Y349C_T366S_L368A_Y407V

[1139] • Fc4: 머천트 노: hIgG1 Fc_L234A_L235A_K322Q_S354C_T366W

작정물:

- 3LEC89-20*GGS-Fc1 (P-958)

[illegible]

- Fc2-20*GGS-IFNa2_R149A (P-959)

DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLPPKPKDLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTKQSLSLSPGKG
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG
SRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQIQLNLFSTKDSAAWDETLLDKFYTEL
YQQLNDEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQESLRSE(
서열번호 1476)

- o R1CHCL50_opt4-5*GGS-Fc1 (P-1105)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDNKSN
TVYQLQMNSLRPEDTAVVYCYLVALKAIEYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGSGSGSKDTHCTPPCPEAAAGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYCKVSNKALGAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLTSLKTLVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1477)

- 3LEC89-20*GGS-Fc3 (P-1411)

[illegible]

- Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A (P-1414)

DKTHTCPPCPAEEAGGSPFLFPKPKDLMISRTPEVTGVVVDVSHDEPEVKFNWYVDGEVHNAAKTPREEQY
NSTYRVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKQVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG

GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSCDLPQTHSLGS
RRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEFGNQFQKAETPVLHEMIQQIFNLNFKSDSSAAWDETLDDKFYTELY
QLNDLEACVIQGVGEETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQESLRSE[서
열번호 1479)

- R1CHCL50-Fc3-20*GGS-IFNa2_R149A (P-1451)

QVQLVESGGGLVHPGGSRLRSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDAK
TVYQMNSLKPEDTAVYYCYLVALKAIEYWGQGTQVTVSS**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKQVSNKALPAIEKTISKAKGQP
REPQVCTLPSSRDELTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQ
GNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1480)

[1141]

[1142] 상이한 Fc 포맷의 생산 및 정제

[1143] 뇨 및 홀 작제물의 조합물을 상기에 기재된 바와 같이 ExpCHO 세포에서 생산하였다. 재조합 단백질을 제조사의 지침에 따라서 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다. 상이한 뇨 인 홀(KiH)의 사용은 생산 수준에 상당한 영향을 갖지 않았고, 이것은 250 내지 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 범위였다.

[1144] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

- [illegible]

작품물:

1. R1CHCL50(opt4)-5*GGS-Fc1 (P329; K322Q) (P-1477)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDN SKN
TVYLQMNSLRPEDTAVVYCYLVALKAIEYWGQGLTVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSDKTHTPCPPEAFAAGGPSV
FLPPPKDITLMISRTEPTVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCVSNKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLTSLKTLVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1486)

2. Fc2 (P329; K322Q)-10*GGS- IFNa2_R149A (P-1481)

[illegible]

3. Fc2 (P329; K322Q)-10*GGS- IFNa2_R149A_T106E (P-1482)

DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPPKDITLMISRTPEVTVMVDVSHEDPEVKFNWYVDGVHVNAKTPREEQY
NSTYRVSVLTLHQDLWLNGKEYKCQVSNKALPAIEKITSAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGY
PSDIAEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHTSLGRSRTLMLLAMRIRISLCKDRHDFGFQEEF
GNQFQKAETIPVLHEMIQINFILSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQLNDLEACVIQGQVGVEETPLMKEDSILAVRYK
FQRITLYLKEKKYSYSCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQESLSRKE(서열번호 1488)

4. R1CHCL50(opt4)-5*GGS-Fc3 (P-1479)

DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDN SKN
TVYQLMNSLRPEDTAVYYCYLVALKA EYWGQGLTVTVSS**GGSGSGSGSGSGSG**SKDTHTPCPKPAEAAGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYSDIAEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSGSGFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1489)

5. Fc4-10*GGS- IFN α 2_R149A (P-1483)

DKTHTCPPCPEAAAGGSVFLFPFKPKDLMISRTPEVTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKQCQVSNKALPAIEKTIISKAKGPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFY
PSDIAIEWESNQGPNENYKTPPVLDSGGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHTSLGRSRTLMLLAQMRRISLFCKLDKRDHFGFPQEEL

GNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKSSAAWDETLDDKFYTELYQQNLNLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKY
FQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSLNLQESLSKE(서열번호 1490)

6. Fc4-10*GGS- IFNa2_R149A_T106E (P-1484)

[illegible]

상이한 Fc 포맷의 생산 및 정제

상기에 기재된 바와 같이 Exp1CHO 세포에서 생산을 수행하였다. 재조합 단백질을 HiTrap 단백질 A HP(지이 헬스케어사) 상에서 상층액으로부터 정제시키고, 중화 후, 용리된 단백질을 G25 칼럼(지이 헬스케어사) 상에서 탈염시키고, 그 다음 최종 0.22 μm 여과시켰다.

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

정제된 Fc-AFN의 생물학적 활성도를 상기 실시예에 기재된 바와 같이 측정하였다. 간략하면, 모체 HL116 및 유래된 HL116-hC1ec9A를 Fc-AFN의 연속 희석물로 6시간 동안 자극시켰다. 루시페라제 활성도를 측정하고, 도 34에 플로팅하였다. 데이터는, 모든 4개의 작제물이 표적 세포 단독에 대해서 유사한 효력 및 특이성을 가짐을 나타낸다.

[1174] 마우스에서의 PK 연구

[1175] 총 9마리의 마우스에게 각각의 작제물 1mg/kg을 정맥내로 투여하였다. K-EDTA 혈액을 5분, 8시간 및 6일에 제1군의 3마리 마우스로부터 채취하고, 15분, 1일 및 10일에 제2군의 3마리 마우스로부터 채취하고, 2시간, 3일 및 14일에 제3군의 3마리 마우스로부터 채취. 무손상 Fc-AFN의 농도를 ELISA로 측정하였다. 간략하면, MAXISORP Nunc Immune 플레이트(썬모 사이언티픽사)를 항-인간 인터페론 알파 mAb(클론 MMHA-13; 피비엘 어세이 사이언스사)로 PBS 중의 0.5 μ g/ml로 밤새 코팅하였다. PBS + 0.05% Tween-20으로 플레이트를 4회 세척한 후, 이것을 실온에서 적어도 1시간 동안 PBS 중의 0.1% 카세인으로 차단하였다. 그 다음, 희석된 샘플 및 표준품을 실온에서 2시간 동안 PBS 중의 0.1% 카세인에서 인큐베이션시켰다. 또 다른 세척 사이클 후, 주문 제작한 토끼-항-VHH(PBS 중의 0.1% 카세인 중에서 1/20000로 희석)를 2시간 동안 실온에서 인큐베이션시키고, 그 다음 추가 세척 사이클에 적용하고, HRP-접합된 염소 항-토끼(Jackson - 111-035-144; 0.1% 카세인 중의 1:5000)와 함께 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 최종 세척 사이클 후, 제조사의 설명서에 따라서 KPL 기질(5120-0047; 세라케어사(SeraCare))을 사용하여 퍼옥시다제 활성도를 측정하였다. 샘플로부터의 농도를 GraphPad Prism을 사용하여 계산하였다. 측정된 농도를 도 35에 플로팅하고, 모든 4개의 작제물은, 마지감 샘플링 시점에 리지웨이 기반-Fc 작제물의 약간 더 빠른 제거를 제외하고는 유사한 PK 프로파일을 갖는다. 최종 반감기는 리지웨이 작제물의 경우 평균 약 3일, 머천트 작제물의 경우 약 4.5일인 것으로 예측되었다.

[1176] 실시예 14: 인간화된 마우스에서의 효능 연구

[1177] Fc-기반 AFN의 생체내 효능을 평가하기 위해서, 실시예 12에서 선택된 것과 동일한 4개의 분자(인간 CLEC9A를 표적으로 함, 고도로 특이적인 cDC1 마커)를 인간화된 마우스에서 종양 모델로 시험하였다. 간략하면, 갓 난 NSG 마우스(1 내지 2일령)에게 100cGy로 치사량 이하를 조사하였고, 그 다음 1×10^5 개의 (HLA-A2 양성 체대혈로부터) CD34+ 인간 줄기세포를 간내 전달하였다. 13주 후 줄기세포 전달 마우스에게 25×10^5 인간 RL 소포 림프종 세포(ATCC CRL-2261; IFN의 직접적인 항-증식 효과에 감응성이 아님)를 피하 접종하였다. 종양 접종 후 제 10일에서 제19일까지, 마우스를 30 μ g의 인간 F1t3L 단백질로 매일 복강내 처리하였다. 감지할 수 있는 종양이 가시적인 경우 완충제 또는 Fc-AFN(8 또는 75 μ g)으로의 주 단위 정맥내 주사를 종양 접종 11일 후 시작하였다(군당 n=5마리 마우스). 종양 크기(캘리퍼 측정), 체중 및 체온을 매일 측정하였다. 도 36 및 도 37의 데이터는 제2 처리 후 6일까지 종양 성장을 도시한다(마우스는 PBS 또는 AFN을 주단위 주사로 제공받았고, 데이터는 제2 주단위 처리 후 7일까지 종양 성장을 나타냄). 도 36은 모든 작제물이 더 낮은 8 μ g의 용량에서 유사한 종양 성장 저해 수준을 유도하였음을 나타낸다. 도 37은 머천트 작제물의 경우 더 높은 용량의 결과가 종양 성장 저해를 증가시킴을 나타낸다. 체중 및 체온에 대한 데이터는 완충제 처리와 AFN 처리 간에 어떠한 중요한 차이도 나타내지 않았는데, 이는 모든 AFN 처리가 양호하게 용인되었다는 것을 뒷받침한다.

[1178] 실시예 15: PD-L1 VHH-기반 Fc AFN

[1179] 본 실시예에서, 종양 세포 또는 활성화된 면역 세포를 표적으로 하기 위해서 인간 PD-L1 특이적 VHH를 기반으로 하는 PD-L1(예정사-리간드 1) 표적화된 Fc AFN(클론 2LIG99; PD-1과의 상호작용을 차단함)을 생성시키고, 평가하였다.

작정물

- [illegible]

[1180]

- [illegible]

[1181]

[1182] PD-L1 VHH-기반 AFN의 생산 및 정제

[1183] 2LIG99 Fc AFN(개략적인 표현에 대해서, 도 38 참조)의 동종이량체(2LIG99-20*GGs-Fc-20*GGs-IFNa2_R149A; 개략도: 도 1A), 1가 이종이량체(2LIG99-20*GGs-Fc1 + Fc2-20*GGs-IFNa2_R149A; 개략도: 도 7B) 또는 2가의 표적화된 이종이량체(2LIG99-20*GGs-Fc3 + 2LIG99-20*GGs-Fc4-20*GGs-IFNa2_R149A; 도 16A) 변이체를 제조사의 지침에 따라서 상응하는 작제물의 일시적인 형질주입에 의해서 ExpCHO 세포에서 생산하였다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다. 동종이량체 2LIG99-20*GGs-Fc-20*GGs-IFNa2_R149A는 정제 후 상당히 덜 안정적이었고, 응집 경향이 높았지만, 나머지 2개의 작제물은 양호한 용해도를 나타내었다.

참조)으로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스피ن 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포에 인간 Clec4C 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hClec4C 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배설 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. **도 40**의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 IFN α 2에 대해서 대등하게 감응성인 반면, Clec4C Fc AFN은 비표적화된 세포(모체 HL116)에 비해서 표적화된 세포(HL116-hClec4C)에 대해서 훨씬 더 활성임을 나타낸다.

실시예 18: CD20 VHH-기반 Fc AFN

본 실시예에서, B-세포 및/또는 B-세포 유래된 종양 세포를 표적으로 하기 위한 인간 CD20 특이적 VHH를 기반으로 하는 CD20 표적화된 Fc AFN(클론 2HCD25)을 생성시키고, 평가하였다.

작제물

- CD20 VHH-20*GGS-Fc3 (P-1570)

[illegible]

- Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1414)

[illegible]

CD20 VHH-기반 AFN의 생산 및 정제

작제물 CD20 VHH-20*GGG-Fc3 및 Fc4-20*GGG-IFNa2_R149A를 이중이량체 AFN(개략적인 표현에 대해서는, 도 7B 참조)으로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(쓰모 피서사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(쓰모 피서사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포에 인간 CD20 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hCD20 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배설 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. **도 41**의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 IFN α 2에 대해서 대등하게 감응성인 반면, CD20 Fc AFN은 비표적화된 세포(모체 HL116)에 비해서 표적화된 세포(HL116-hCD20)에 대해서 훨씬 더 활성임을 나타낸다.

실시예 19: CD13 VHH-기반 Fc AFN

본 실시예에서, 종양 기질 세포를 표적으로 하기 위한 인간 CD13 특이적 VHH를 기반으로 하는 CD13 표적화된 Fc

AFN을 생성시키고, 평가하였다.

작제물

- [illegible]

[1204]

[1205]

CD13 VHH-기반 AFN의 생산 및 정제

[1206]

작제물 CD13 VHH-20*GGS-Fc3 및 Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A를 이중이량체 AFN(개략적인 표현에 대해서는, 도 7B 참조)으로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1207]

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1208]

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포는 내인성으로 CD13을 발현하기 때문에, 과량의 상응하는 유리 CD13 VHH의 부재 또는 존재 하에서 표적화를 평가할 것이다. 따라서 모체 HL116을 96웰당 20,000개 세포로 밤새 시딩하고, CD13 VHH와 함께 사전 인큐베이션시키고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 과량으로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시피라제 활성도를 측정하였다. **도 42**의 데이터는, 과량의 CD13 VHH의 존재 하에서의 자극이 생물학적 활성도를 60배 낮추기 때문에, 이는 IFN 신호전달의 재구성인 사실 CD13 표적화에 좌우된다는 것을 나타낸다.

[1209]

실시예 20: FAP VHH-기반 Fc AFN

[1210]

본 실시예에서, 종양 기질 세포를 표적으로 하기 위한 3개의 인간 FAP 특이적 VHH를 기반으로 하는 FAP(섬유아 세포 활성화 단백질) 표적화된 Fc AFN(클론 2PE14, 3PE12 및 3PE42)을 생성시키고, 평가하였다.

작제물:

- 2PE14 VHH-20*GGS-Fc3 (P-1781)

[illegible]

- 3PE12 VHH-20*GGS-Fc3 (P-1782)

[illegible]

- 3PE42 VHH-20*GGS-Fc3 (P-1783)

[illegible]

○ Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A (P-1414)

[illegible]

[1211]

[1212]

FAP VHH-기반 AFN의 생산 및 정제

[1213]

작제물 2PE14-20*GGS-Fc3, 3PE12-20*GGS-Fc3 또는 3PE42-20*GGS-Fc3을 작제물 Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A와 이중 이량체 AFN(개략적인 표현에 대해서는, 도 7B 참조)으로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(쓰모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 제조한 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(쓰모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1214]

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1215]

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다 모체 HL116 세포에 인간 FAP 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hFAP 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배재 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. **도 43**의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 IFN α 2에 대해서 대등하게 감응성인 반면, FAP Fc AFN은 비표적화된 세포(모체 HL116)에 비해서 표적화된 세포(HL116-hFAP)에 대해서 훨씬 더 활성임을 나타낸다.

[1216]

실시예 21: CD8 VHH-기반 Fc AFN

[1217]

본 실시예에서, 세포독성 T-세포를 표적으로 하기 위한 인간 CD8 특이적 VHH를 기반으로 하는 CD8 표적화된 Fc AFN(클론1CDA65)을 생성시키고, 평가하였다.

작제물:

○ CD8 VHH-20*GGS-Fc3 (P-1568)

QVQLQESGGGLVHPGGSRLSCAASGRFSFSSYFMGWFRQAPGKEREFVAGIGWNDGSINYADSVKGRFTISR
DNAKTNGYLQMNSLPEDTAVYYCAASVSLYLEKSSAYTSWGQGQTQTVTS**GSGSGSGSGSGSGSGS**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCQVSNAKALPAIEKTIKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPSPDIAVEWESENGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1506)

○ Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1414)

[illegible]

[1218]

[1219]

CD8 VHH-기반 AFN의 생산 및 정제

[1220]

작제물 CD8 VHH-20*GGS-Fc3 및 Fc4-20*GGS-IFN α 2_R149A를 이중이량체 AFN(개략적인 표현에 대해서는, 도 7B 참조)으로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpichO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1221]

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1222]

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다 모체 HL116 세포에 인간 CD8 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hCD8 세포를 96웰당 20,000개 세포로 반세 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. **도 44**의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 IFN α 2에 대해서 대등하게 감응성인 반면, CD8 Fc AFN은 비표적화된 세포(모체 HL116)에 비해서 표적화된 세포(HL116-hCD8)에 대해서 훨씬 더 활성임을 나타낸다.

[1223]

실시예 22: 1가 Clec9A 및 PD-L1 표적화된 Fc AFN

[1224]

본 실시예에서, 본 발명자들은 Clec9A(cDC1 수지상 세포에 대한 마커) 및 PD-L1(종양 세포 및 활성화된 면역 세포 상에서 발현됨) 둘 다를 표적으로 하는 Fc AFN을 생성시키고, 평가하였다. 표적화를 위해서, 본 발명자들은 2개의 VHH: R1CHCL50(인간 Clec9A 특이적) 및 2LIG99(인간 PD-L1 특이적)를 사용하였다.

작제물

- [illegible]

[1225]

[1226]

Clec9A 및 PD-L1 VHH-기반 AFN의 생산 및 정제

[1227]

하기 조합물을 ExpiCHO 세포에서 일시적으로 형질주입시켰다:

[1228]

i. R1CHCL50-2LIG99-Fc3 + Fc4-IFNa2_R149A(이중특이적; 1가 표적화; 개략도: 도 8B);

[1229]

ii. 2LIG99-R1CHCL50-Fc3 + Fc4-IFNa2_R149A(이중특이적; 1가 표적화; 개략도: 도 8B).

[1230]

형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스피드 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1231]

FACS에서의 상대적인 친화도

[1232]

이중특이적 표적화된 Fc AFN의 Clec9A 및 PD-L1에 대한 상대적인 친화도를 측정하기 위해서, HL116-hClec9A 세포를 과량의 경쟁적 유리 VHH 2LIG99의 부재 또는 존재 하에서 AFN의 연속 희석물과 함께 인큐베이션시켰다. FITC-커플링된 항-인간 2차 Ab와의 후속 인큐베이션에 의해서 결합을 검출하고, MACSQuant X 기기(밀테니이 바이오테크사)에서 측정하고, lowLogic 소프트웨어(밀테니이 바이오테크사)를 사용하여 분석하였다. 도 45의 데이터는, 이중특이적 표적화된 AFN 둘 다가 동시에 두 표적에 결합하여, 두 표적을 발현하는 세포에 대해서 친화도를 증가시킬 수 있음을 나타낸다.

[1233]

실시예 23: 1가 및 2가 Clec9A 및 PD-L1 표적화된 Fc AFN

[1234]

본 실시예에서, 본 발명자들은 Clec9A(cDC1 수치상 세포에 대한 마커) 및 PD-L1(종양 세포 및 활성화된 면역 세포 상에서 발현됨) 둘 다를 표적으로 하는 Fc AFN을 생성시키고, 평가하였다. 표적화를 위해서, 본 발명자들은 2개의 VHH: R1CHC150(인간 Clec9A 특이적) 및 2LIG99(인간 PD-L1 특이적)를 사용하였다. 2개의 이중특이적 포

맷(하나는 1가 표적화를 생성하고, 나머지는 2가 표적화를 생성함)을 생물학적 활성도에 대해서 단일특이적 Fc AFN과 비교하였다. 2가의 이중특이적 표적화를 도 46A 내지 도 46D에 개략적으로 나타낸다.

작정물:

○ R1CHL50-20*GGS-Fc3 (P.1415)

QVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDN
AKNTVYLQMNSLKPEDTAVVYCYLVALKAIEYWGQGTQVTVSS**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS
FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1511)

○ 2LIG99-20*GGS-Fc3 (P.1415)

QVQLQESGGGLVQAGGSRLSCTASGTIFSNRMDWFRQAPGKQRELVALITSDGTPAYADSAKGRFTISRDN
TKKTVSLQMNSLKPEDTAVVYCHVSSGVVNYWGQGTQVTVSS**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS
FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1512)

○ Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A (P.1414)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPCRDELTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GSGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQIIFNLSTKDS
SAAWDETLLDKFYELYQQLNDLEACVIQGVGEETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEI
MASFSLSTNLQESLSKE(서열번호 1513)

○ 2LIG99-20*GGS-Fc420*GGS-IFNa2_R149A (P.1412)

QVQLQESGGGLVQAGGSRLSCTASGTIFSNRMDWFRQAPGKQRELVALITSDGTPAYADSAKGRFTISRDN
TKKTVSLQMNSLKPEDTAVVYCHVSSGVVNYWGQGTQVTVSS**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHD
FGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQIIFNLSTKSSAAWDETLLDKFYELYQQLNDLEACVIQGVGEETPL
MKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQESLSKE(서열번호 1514)

극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. 도 47 및 표 12의 데이터는, 특히, 하기를 나타낸다:

- [1247] • Fc AFN을 함유하는 2LIG99가 예측된 바와 같이 두 세포주 모두에서 활성이고, 표적화의 특이성은 유리 VHH 2LIG99와의 경쟁에 의해서 입증됨;
- [1248] R1CHCL50 만을 기반으로 하는 AFN은 HL116-hClec9A 세포에 대해서만 활성임;
- [1249] 이중특이적 AFN은 단일특이적 변이체 또는 PD-L1 만을 발현하는 모체 HL116에 비해서 HL116-hClec9A 세포 (두 표적 모두를 발현함)에 대해서 상당히 더 활성임; 및
- [1250] 이중특이적 및 2가의 표적화 분자는 PD-L1 만을 발현하는 세포주에 대해서 가장 낮은 EC50을 갖는데, 이는 2가 표적화에 의해서 증가된 효력의 조기 발견을 확인해줌(실시예 15).

표 12

도 47에 도시된 이중특이적 Clec9A-PD-L1 Fc AFN 변이체의 생물학적 활성도

		EC50 (ng/ml)	
		모체 HL116	HL116-hClec9A
(i)	R1CHCL50-Fc3 + Fc4-IFNa2_R149A	ND	0,14
(ii)	2LIG99-Fc3 + Fc4-IFNa2_R149A	3,76	1,94
(iii)	R1CHCL50-Fc3 + 2LIG99-Fc4-IFNa2_R149A	7,16	0,0005
(iv)	3LEC89-Fc3-2LIG99 + Fc4-IFNa2_R149A	52,12	0,33
(v)	R1CHCL50-2LIG99-Fc3 + R1CHCL50-2LIG99-Fc4-IFNa2_R149A	0,76	0,012

실시예 24: 인간화된 마우스에서의 효능 연구

Fc-기반 PD-L1 및/또는 CLEC9A 표적화된 AFN, 실시예 23에 기재된 바와 같은 분자 (i), (ii) 및 (iii)뿐만 아니라 분자 (i)과 (ii)의 혼합물의 생체내 효능을 평가하기 위해서; 표 12를 인간화된 마우스에서 종양 모델로 시험하였다. 상기에 기재된 바와 같이 ExpCHO 세포에서 단백질 생산을 수행하였다. 재조합 단백질을 HiTrap 단백질 A HP(지이 헬스케어사) 상에서 상청액으로부터 정제시켰다. 결합된 단백질을 pH 3.5(25mM Na-시트레이트)에서 칼럼으로부터 용리시키고, 1M Tris pH 8.8로 중화시켰다. 마지막으로, 단백질을 G25 상에서 탈염시키거나 또는 G200 칼럼(지이 헬스케어사) 상에서 10mM NH4-아세테이트 pH5 - 123.5mM NaCl - 0.02% Tween20으로 탈염 및 폴리스시키고, 0.22 μ m 여과시켰다. 갓 난 NSG 마우스(1 내지 2일령)에게 100cGy로 치사량 이하를 조사하였고, 그 다음 1×10^5 개의 (HLA-A2 양성 체대혈로부터의) CD34+ 인간 줄기세포를 간내 전달하였다. 13주 후 줄기세포 전달 마우스에게 25×10^5 인간 RL 소포 림프종 세포(ATCC CRL-2261)를 피하 접종하였다. 종양 접종 후 제8일에서 제15일까지, 마우스를 30 μ g의 인간 Flt3L 단백질로 매일 복강내 처리하였다. 감지할 수 있는 종양이 검출되는 경우 완충제 또는 Fc-AFN으로의 정맥내 주사를 종양 접종 후 제9일 및 제15일에 수행하였다(군당 n=4 내지 5마리 마우스). 동물을 제2 처리 후 4일까지 추적관찰하였다. 종양 크기(캘리퍼 측정)를 표준 간격으로 평가하였다. 도 48은 CLEC9A 및 PD-L1 표적화된 AFN 둘 다에 완충제 처리 단독에 비해서 종양 성장을 감소시켰다는 우위성을 나타낸다. PD-L1 및 CLEC9A 둘 다에 표적화된 이중특이적 AFN은 단일 표적화된 AFN 또는 단일-표적화된 AFN의 조합보다 우수한 것으로 보인다.

실시예 25: CD8 및 Clec4C 표적화된 Fc AFN

본 실시예에서, 본 발명자들은 Clec4C(형질세포양 수지상 세포에 대한 마커) 및 CD8(T 세포 하위세트) 둘 다를 표적으로 하는 Fc AFN을 생성시키고, 평가하였다. 표적화를 위해서 본 발명자들은 2개의 VHH: 2CL92(인간 Clec4C 특이적) 및 1CDA65(인간 CD8 특이적)를 상용하였다. 이중특이적 포맷을 HL116 세포를 발현하는 표적에

대한 생물학적 활성도에 대해서 단일특이적 Fc AFN와 비교할 것이다.

작정물:

- [illegible]

[1256]

[1257] *Clec4C* 및 *CD8 VHH*-기반 *AFN*의 생산 및 정제

[1258] 하기 조합물을 ExpiCHO 세포에서 일시적으로 형질주입시켰다:

[1259] (i) Clec4C VHH-Fc3 + Fc4-IFNa2_R149A(Clec4C 특이적 AFN; 개략도: 도 7B);

[1260] (ii) CD8 VHH-Fc3 + Fc4-IFNa2_R149A(C1ec4C 특이적 AFN; 개략도: 도 7B);

[1261] (iii) Clec4C VHH-Fc3 + CD8 VHH-Fc4-IFNa2_R149A(이중-특이적 AFN; 개략도: 도 16A).

[1262] 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1263] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1264] HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다 인간 Clec4C 또는 인간 CD8을 암호화하는 벡터를 이들 HL116 세포에 안정적으로 형질주입시켜, HL116-hClec4C 및 HL116-hCD8 세포주를 생성시켰다. 생물학적 활성도를 측정하기 위해서, 모체 및 유래된 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배재 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. 도 49의 데이터는, 단일-특이적 Fc AFN은 단지 각각의 HL116-hClec4C 및 HL116-hCD8 세포주에 대해서 활성인 반면, 이중-특이적 Fc AFN은 모체 세포가 아닌, 두 세포주 모두에서 신호전달을 유도함을 나타낸다.

작제물

- scFv CD20 Ab-20*GGS-Fc3 (P-1622)

QIVLSQPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVE
AEDAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEIKRGSTGGGSGGGSGGGSGSQVLQPPGAELVKPGASVKMSCKASG
YTFTSYNMHWVKQTGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYY
GGDWYFNWVGAGTTVTVS**GGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GGSGSGSGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCCVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVCTLPSPRDELTKNQV
SLSCAVKGFYPSDIAEWEESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK(서열번호 1524)

- Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1414)

[illegible]

[1274]

[1275]

scFv CD20 Ab-기반 AFN의 생산 및 정제

[1276]

작제물 scFv CD20 Ab-20*GGS-Fc3 및 Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A를 도 7B에 요약된 구성을 갖는 이중이량체 AFN으로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpicHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1277]

실시예 28: scFv CD20 Ab AFN의 특징규명

[1278]

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1279]

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포에 인간 CD20 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hCD20 세포를 96웰당 20,000개 세포로 밤새 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. **도 51**의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 IFN α 2에 대해서 대등하게 감응성인 반면, hCD20 Fc AFN은 비표적화된 세포(모체 HL116)에 비해서 표적화된 세포(HL116-hCD20)에 대해서 더 활성임을 나타낸다.

[1280]

실시예 29: scFv CD20 Ab AFR

[1281]

본 실시예에서, 본 발명자들은 인간 CD20 Ab 리톡시맵의 scFv 변이체를 사용하여 B-세포 또는 종양 세포에 AcTafactor (AFR)를 표적으로 한다. Y87F 돌연변이를 보유하는 TNF는 AFR 내의 하나의 Fc 아암 상의 단일쇄 삼량체 (GGGGS-링크를 가진)로서 클로닝될 것이다.

작제물

- [illegible]

[1282]

[1283]

AFR의 생산 및 정제

[1284]

작제물 scFv CD20 Ab-20*GG5-Fc3 및 Fc4-20*GG5-3*TNF_Y87F를 도 7B에 요약된 구성을 갖는 이중이량체 AFR로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(썬모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1 주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스프린 플레이트(썬모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1285]

HEK-이중 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1286]

분비된 알칼리성 포스포타제(SEAP) 또는 분비된 루시페라제(Lucia)를 기반으로 하는 2개의 NF- κ B-유도성 리포터 작제물의 안정적인 공동-형질주입에 의해서 HEK-이중 TNF- α 세포(인비보젠사(InvivoGen))를 인간 배아 신장 293(HEK 293) 세포주로부터 유래시켰다. 모체 세포에 인간 CD20 서열을 암호화하는 발현-백터를 안정적으로 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 퓨로마이신-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HEK-이중 및 HEK-이중-hCD20 세포를 96웰당 20,000개 세포로 시딩하고, 그 다음 밤새 Fc AFR의 연속 희석물로 자극시켰다. 분비된 Lucia 루시페라제 활성도를 QUANTI-Luc(인비보젠사)를 사용하여 측정하였다. 도 52의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 TNF에 대해서 대등하게 감응성인 반면, CD20 Fc AFR은 비표적화된 세포(HEK-이중)에 비해서 표적화된 세포(HEK-이중-hCD20)에 대해서 더 활성임을 나타낸다.

[1287]

실시예 30: FLT3L Fc AFN

[1288]

본 실시예에서, 본 발명자들은 조혈(혈액) 전구세포의 표적화를 위해서 FMS-유사 타이로신 키나제 3 리간드 (FLT3L)를 기반으로 하는 AFN을 설계하고, 평가하였다.

작제물

○ FLT3L-20*GGS-Fc3 (P-1623)

[illegible]

○ Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1414)

[illegible]

[1289]

[1290]

FLT3L-기반 AFN의 생산 및 정제

[1291]

작제물 FLT3L-20*GGS-Fc3 및 Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A를 도 7B에 요약된 구성을 갖는 AFN 변이체로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1292]

생물학적 활성도: 일시적으로 형질주입된 Hek293T 세포에서의 STAT1 포스포릴화

[1293]

Hek293T 세포에 FLT3 발현 플라스미드 또는 빈 벡터(MOCK)를 일시적으로 형질주입시켰다. 형질주입 2일 후, 세포를 야생형 IFN α 2 또는 FLT3L-Fc-AFN의 연속 희석물(제시된 바와 같음)로 37°C에서 15분 동안 자극시켰다. 고정(10분, 37°C, Fix Buffer I; 비디 바이오사이언시스사(BD Biosciences)), 투과(30분, 얼음에서, Perm III Buffer I; 비디 바이오사이언시스사) 및 세척 후, 세포를 항-STAT1 pY701 Ab(비디 바이오사이언시스사)로 염색하였다. MACSQuant X 기기(밀테니이 바이오테크사)를 사용하여 샘플을 획득하였고, FlowLogic 소프트웨어(밀테니이 바이오테크사)를 사용하여 분석하였다. **도 53**의 데이터는, FLT3L Fc AFN이 MOCK 형질주입된 세포가 아닌 단지 FLT3에서 STAT1 포스포틸화를 유도할 수 있다는 것을 명확히 나타내기 때문에, 이러한 리간드를 사용한 표적화가 가능하다는 것을 나타낸다. 중요하게는, FLT3 또는 MOCK 형질주입된 세포는 야생형 IFN α 2에 동등하게 감응성이다.

[1294]

실시예 31: PD-1ec Fc AFN

[1295]

본 실시예에서, 본 발명자들은 T-세포 및 프로-B 세포를 발현하는 PD-L1을 표적으로 하기 위해서 세포 예정사 단백질 1(PD-1)의 세포외(ec) 부분을 기반으로 하는 AFN을 설계하고, 평가하였다.

작제물:

○ PD-1ec-20*GGS-Fc3 (P-1829)

[illegible]

○ Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1414)

[illegible]

열 번호 1531)

PD-1ec AFN의 생산 및 정제

작제물 PD-1ec-20*GGS-Fc3 및 Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A를 도 7B에 요약된 구성을 갖는 이중이량체 AFN으로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루시퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포는 내인성으로 PD-L1(PD-1에 대한 리간드)을 발현하기 때문에, PD-1/PD-L1 상호작용을 방해하는 과량의 PD-L1 VHH(2LIG99)의 부재 또는 존재 하에서 표적화를 평가하였다. 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배재 시딩하고, 그 다음 2LIG99 VHH(50 μ g/ml)의 존재 또는 부재 하에서 6시간 동안 PD-1 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. **도 54**의 데이터는, VHH가 PD-1ec Fc AFN에 의해서 신호전달을 적어도 부분적으로 중화시킬 수 있다는 것을 나타내고, 따라서 PD-1/PD-L1 상호작용을 기반으로 하는 돌연변이된 사이토카인을 표적으로 할 수 있다는 것을 나타낸다.

실시예 32: PD-L1ec Fc AFN

본 실시예에서, 본 발명자들은 종양 세포 또는 활성화된 면역 세포의 표적화를 위해서 세포 예정사 리간드 1(PD-L1)의 세포외 부분(ec)을 기반으로 하는 AFN을 설계하고, 평가하였다.

작제물

- PD-L1ec-20*GGS-Fc3 (P-1830)

FTVTVPKDLVYVEYGNSMTIECKFPVEKQLDAAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEECLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGN
AALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVTSEHETCQAEGYPKAENVWTSDDHQV
LSGKT TTT NSKREEKLFNVTSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERS**GSGSGSGSGSGSG**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVLFFPP
KPKDTLMISRTP EVT CVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHN AKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLN GKEYKC
QVSNKALPAPIEKTISKAKGPREPQVCTLPSPDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENN YKTPPV L
DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK(서열번호 1532)

○ Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1414)

[illegible]

[1303]

[1304]

PD-L1ec-기반 AFN의 생산 및 정제

[1305]

각제물 PD-L1ec-20*GGS-Fc3 및 Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A를 도 7B에 요약된 구성을 갖는 이중이량체 AFN으로 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(쓰모 피서사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(쓰모 피서사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1306]

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1307]

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포에 세포질 꼬리가 결핍된 인간 PD-1 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hPD-1 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배설 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. **도 55**의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 IFN α 2에 대해서 대등하게 감응성인 반면, PD-L1ec Fc AFN은 비표적화된 세포(모체 HL116)에 비해서 표적화된 세포(HL116-PD-1)에 대해서 더 활성임을 나타낸다.

[1308]

실시예 33: 2가 리간드 표적화 AFN

[1309]

본 실시예에서, 본 발명자들은 T-세포 및 프로-B 세포를 발현하는 PD-L1을 표적으로 하기 위해서 세포 예정사 단백질 1(PD-1) 또는 종양 세포 또는 활성화된 면역 세포의 표적화를 위해서 세포 예정사 리간드 1(PD-L1)의 2 개의 세포외(ec) 부분의 사용을 기반으로 하는 AFN을 설계하고, 평가하였다.

작정물:

○ PD-1ec-20*GGS-Fc3 (P-1829)

[illegible]

o PD-1ec-20*GGS-Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A

[illegible]

○ PD-L1ec-20*GGS-Fc3 (P-1830)

[illegible]

○ PD-L1ec-20*GGS-Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A

[illegible]

[1310]

[1311] 2가 *ec*-AFN의 생산 및 정제

[1312] 하기 조합물을 ExpiCHO 세포에서 일시적으로 형질주입시켰다:

[1313] i. PD-1ec-20*GGS-Fc3 및 PD-1ec-20*GGS-Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A(이중특이적; 1가 표적화; 개략도: 도 16A);

[1314] ii. PD-L1ec-20*GGs-Fc3 및 PD-L1ec-20*GGs-Fc4-20*GGs-IFNa2_R149A(이중특이적; 1가 표적화; 개략도: 도 16A).

[1315] 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스피드 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1316] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1317] HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포는 내인성으로 PD-L1(PD-1에 대한 리간드)을 발현하기 때문에, PD-1/PD-L1 상호작용을 방해하는 과량의 유리 PD-L1 VHH(2LIG99)의 부재 또는 존재 하에서 표적화를 평가하였다. 또한, 세포질 꼬리가 결핍된 인간 PD-1 서열이 형질주입된 HL116 세포(실시예 3 2)를 사용하여 PD-L1 기반 작제물을 시험하였다. 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배재 시딩하고, 그 다음

2LIG99 VHH(50 μ g/ml)의 존재 또는 부재 하에서 6시간 동안 PD-1 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해 물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다.

실시예 34: NGR 펩타이드 기반 Fc-AFN

본 실시예에서, 본 발명자들은 표적화제로서 NGR-펩타이드-모티프를 사용하여 종양 신생혈관에서 CD13에 표적화된 AFN을 설계하고, 삭제하였다. 서열을 생성된 NGR Fc AFN에서 두 Fc 아암의 C-말단에서 환식 sgcNGRc 펩타이드로서 클로닝하였다. 모체 HL116 세포에 대한 생물학적 활성도를 Clec9A-표적화된 Fc AFN의 생물학적 활성도와 비교하였다.

작제물

○ Fc1-20*GGS-R1CHCL50 (P-1215)

[illegible]

○ IFNa2_R149A-20*GGS-Fc2 (P-1214)

[illegible]

- Fc3-sgcNGRc (P-1853)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLTSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSGCNGRQ(서 열
번호 1540)

○ IFNa2_R149A-20*GGG-Fc4-sgcNGRc(P-1854)

[illegible]

AFN의 생산 및 정제

작제물을 하기와 같이 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 조합물을 일시적으로 발현시켰다.

(i) Clec9A VHH Fc AFN: Fc3-20*GGs-R1CHCL50 + IFNa2_R149A-20*GGs-Fc4(도 7A에 요약된 바와 같은 구성);

(ii) NGR Fc AFN: Fc3-sgNGRc + IFNa2 R149A-20*GGS-Fc4-sgcNGRc (도 16B에 요약된 바와 같은 구성).

형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포는 NGR 표적 CD13을 내인성으로 발현한다. 세포를 96웰당 20,000개 세포로 발새 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시

졌다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. 도 56의 데이터는, NGR Fc AFN이 NGR 표적화의 특이성을 나타내는 Clec9A 표적화된 Fc AFN과 비교할 때 IFN-유사 신호전달을 유도하는 데 있어서 명백하게 더 강력함을 나타낸다.

실시예 35: 야생형 IFNa2의 표적화

본 실시예에서, 본 발명자들은 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 내의 특이적 집단에 대한 야생형 IFN α 2 또는 AFN 돌연변이체 IFN α 2_R149A의 표적화 시 신호전달을 비교하였다. 사이토카인 또는 이의 돌연변이체는 Fc 맥락에서 CD20 VHH(클론 2HCD25), CD8 VHH(클론 1CDA65) 또는 Clec4C VHH(클론 2CL92)를 사용하여 표적화될 것이다.

작품물:

- CD20 VHH-20*GG8-Fc3 (P-1570)

[illegible]

- CD8 VHH-20*GGS-Fc 3 (P-1568)

[illegible]

- Clec4C VHH-20*GGS-Fc3 (P-1571)

QVQLQESGGGVSQAGDSLRLSCAA SGRTFSGYAMGWFRQAPGKEREFVATISGSSTYYADSVKGRFTISRDNAK
KSYVLQINSLKTEDAAYYCAARLSFDNTAFYTSAIRYSYWGGGTQVTVS**GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSKTHTCPPCPAEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPVCTLPSPRDELTKNQVSLCAVKGFYPDSIAEVESNQGPNENYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTIV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1544)

- Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A (P-1414)

[illegible]

- Fc4-20*GGS-IFNa2 (P-1538)

[illegible]

CD20 및 Clec4C VHH-기반 AFN의 생산 및 정제

이들 작제물의 조합물을 ExpCHO 세포에서 일시적으로 형질주입시켜, 하기 AFN을 생성시켰다(개략적인 요약에 대해서, 도 7B 참조):

(i) CD20 VHH-20*GGS-Fc3 + Fc4-IFNa2_R149A

- [1334] (ii) CD20 VHH-20*GGs-Fc3 + Fc4-IFNa2
- [1335] (iii) CD8 VHH-20*GGs-Fc3 + Fc4-IFNa2_R149A
- [1336] (iv) CD8 VHH-20*GGs-Fc3 + Fc4-IFNa2
- [1337] (v) Clec4C VHH-20*GGs-Fc3 + Fc4-IFNa2_R149A
- [1338] (vi) Clec4C VHH-20*GGs-Fc3 + Fc4-IFNa2
- [1339] 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 제조항 단백질을 Pierce Protein A 스피드 플레이트(썬도 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.
- [1340] *Clec4C 표적화에 대한 생물학적 활성도: PBMC에서의 STAT1 포스포릴화*
- [1341] Clec4C-표적화된 분자의 생물학적 활성도를 하기와 같이 시험하였다: 건강한 공여자의 버피 코트(buffy coat)로부터의 PBMC를 Ficol1-Paque(지이 헬스케어사)를 사용한 밀도 구배 원심분리를 사용하여 분리시켰다. 먼저 pan-DC 농축 키트(밀테니이 바이오테크사)를 사용하여 수지상 세포를 농축시켰다. 농축된 세포를 FACS 완충액(2% FBS, PBS 중의 1mM EDTA)으로 2회 세척하고, 20분 동안 4℃에서 FITC-커플링된 항-hClec4C(밀테니이 바이오테크사)로 염색하였다. 2회 세척 후, 세포를 야생형 또는 돌연변이체 Fc AFN의 연속 희석물로 15분 동안 37℃에서 자극시켰다. 고정(10분, 37℃, Fix Buffer I; 비디 바이오사이언시스사(BD Biosciences)), 투과(30분, 얼음에서, Perm III Buffer I; 비디 바이오사이언시스사) 및 세척 후, 세포를 항-STAT1 pY701 Ab(비디 바이오사이언시스사)로 염색하였다. Wacquant X 기기(밀테니이 바이오테크사)를 사용하여 샘플을 획득하였고, FlowLogic 소프트웨어(밀테니이 바이오테크사)를 사용하여 분석하였다. 데이터를 도 57에 요약한다. Clec4C 양성 세포 및 음성 세포는 야생형 IFNa2에 대해서 유사한 효력으로 반응한다(EC50: 약 1의 비) 다른 한편, 야생형 또는 돌연변이체 IFNa2는 CLEC4C 양성 세포에 대해서 Clec4C VHH로 표적화되는 경우 훨씬 더 활성이다. 각각의 EC50 비는 약 40 및 40 초과이다.
- [1342] *CD8 표적화에 대한 생물학적 활성도: PBMC에서의 STAT1 포스포릴화*
- [1343] CD8-표적화된 분자의 생물학적 활성도를 하기와 같이 시험하였다: 건강한 공여자의 버피 코트(buffy coat)로부터의 PBMC를 Ficol1-Paque(지이 헬스케어사)를 사용한 밀도 구배 원심분리를 사용하여 분리시켰다. 세포를 FACS 완충액(2% FBS, PBS 중의 1mM EDTA)으로 2회 세척하고, 20분 동안 4℃에서 FITC-커플링된 항-hCD8(밀테니이 바이오테크사)로 염색하였다. 2회 세척 후, 세포를 야생형 또는 돌연변이체 Fc AFN의 연속 희석물로 15분 동안 37℃에서 자극시켰다. 고정(10분, 37℃, Fix Buffer I; 비디 바이오사이언시스사(BD Biosciences)), 투과(30분, 얼음에서, Perm III Buffer I; 비디 바이오사이언시스사) 및 세척 후, 세포를 항-STAT1 pY701 Ab(비디 바이오사이언시스사)로 염색하였다. MACSQuant X 기기(밀테니이 바이오테크사)를 사용하여 샘플을 획득하였고, FlowLogic 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 데이터를 도 58에 요약한다. CD8 양성 세포 및 음성 세포는 야생형 IFNa2에 대해서 유사한 효력으로 반응한다(EC50: 약 1의 비) 다른 한편, 야생형 또는 돌연변이체 IFNa2는 CD8 양성 세포에 대해서 CD8 VHH로 표적화되는 경우 훨씬 더 활성이다. 각각의 EC50 비는 약 125 및 125 초과이다.
- [1344] *CD20 표적화에 대한 생물학적 활성도: PBMC에서의 STAT1 포스포릴화*
- [1345] CD20-표적화된 분자의 생물학적 활성도를 하기와 같이 시험하였다: 건강한 공여자의 버피 코트(buffy coat)로부터의 PBMC를 Ficol1-Paque(지이 헬스케어사)를 사용한 밀도 구배 원심분리를 사용하여 분리시켰다. 세포를 FACS 완충액(2% FBS, PBS 중의 1mM EDTA)으로 2회 세척하고, B-세포를 20분 동안 4℃에서 FITC-커플링된 항-hCD19(시노바이올로지스사)로 염색하였다. 2회 세척 후, 세포를 야생형 또는 돌연변이체 Fc AFN의 연속 희석물로 15분 동안 37℃에서 자극시켰다. 고정(10분, 37℃, Fix Buffer I; 비디 바이오사이언시스사(BD Biosciences)), 투과(30분, 얼음에서, Perm III Buffer I; 비디 바이오사이언시스사) 및 세척 후, 세포를 항-STAT1 pY701 Ab(비디 바이오사이언시스사)로 염색하였다. MACSQuant X 기기(밀테니이 바이오테크사)를 사용하여 샘플을 획득하였고, FlowLogic 소프트웨어(밀테니이 바이오테크사)를 사용하여 분석하였다. 데이터를 도 59에 요약한다. CD19 양성(즉, B-세포) 및 음성 세포는 야생형 IFNa2에 대해서 유사한 효력으로 반응한다(EC50: 약 1의 비) 다른 한편, 야생형 또는 돌연변이체 IFNa2는 CD19 양성 세포에 대해서 CD20 VHH로 표적화되는 경우 훨씬 더 활성이다. 각각의 EC50 비는 약 25 및 500 초과이다.
- [1346] 실시예 36: 대안적인 IFNa2 AFN 돌연변이

[1347] 본 실시예에서, IFN α 2에서 몇몇 상이한 잔기를 Clec9A 표적화된 Fc AFN 맥락에서 돌연변이시켜 표적화된 세포 및 비표적화된 세포에서 신호전달에 대한 효과를 평가하였다. 다양한 돌연변이의 위치를 도 60에 도시한다(여기서, 야생형은 서열번호 2임).

[1348] 작제물(도 60)

```
30-LKDRHDFGFP-//VVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE-165: 야생형 IFN $\alpha$ 2
30-...A.....-//.....-165: P-1838: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_R33A
30-.....-//-.A.....-165: P-1839: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_R144A
30-.....-//-.I.....-165: P-1840: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_R144I
30-.....-//-.L.....-165: P-1841: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_R144L
30-.....-//-.S.....-165: P-1842: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_R144S
30-.....-//-.T.....-165: P-1843: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_R144T
30-.....-//-.Y.....-165: P-1844: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_R144Y
30-.....-//-.D.....-165: P-1845: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_A145D
30-.....-//-.G.....-165: P-1846: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_A145G
30-.....-//-.H.....-165: P-1847: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_A145H
30-.....-//-.K.....-165: P-1848: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_A145K
30-.....-//-.Y.....-165: P-1849: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_A145Y
30-.....-//-.A.....-165: P-1850: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_M148A
30-.....-//-.A.....-165: P-1414: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_R149A
30-.....-//-.A.....-165: P-1851: Fc4-hIFN $\alpha$ 2_L153A
```

[1349]

[1350] AFN의 생산 및 정제

[1351] Fc4-20*GGG-IFN α 2의 상이한 돌연변이 변이체를 작제물 R1CHCL50-20*GGG-Fc3과 조합하여, 도 7B에 요약된 구조를 갖는 AFN을 생성시켰다. 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 단백질을 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1352] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1353] HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다 모체 HL116 세포에 인간 Clec9A 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hClec9A 세포를 96웰당 20,000개 세포로 밤새 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 상이한 농축물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. 도 61의 데이터는, 모든 돌연변이가 표적화된 세포(여기서 HL116을 발현하는 hClec9A)에서 우선적으로 신호를 전달하는 Fc AFN을 생성함을 나타낸다.

[1354] 실시예 37: 인터페론 알파 1을 기반으로 하는 Actakine

[1355] 본 실시예는 야생형 인터페론 알파 1(IFN α 1)을 기반으로 하고, 인간 Clec9A 특이적 VHH(클론 R1CHCL50)를 통해서 표적화된 AcTakine을 평가하고, 생성시킨다.

작제물

○ R1CHCL50-20*GGG-Fc3(P-1451)

```
QVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDAKNT
VYLQMNSLKPEDTAVVYCYLVALKAIEYWGQGTQVTVSSGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1547)
```

○ Fc4-20*GGG-IFN α 1(P-1852)

```
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKG
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGCDLPETHSLDNR
TLMLLAQMSRISPSCLMDRHDGFPQEEFDGNQFQKAPISVLHLLIQIFNLFTTKDSSAAWDEDLLDKFCTELYQ
QLNDLEACVMQEEVGETPLMNADSLAVKKYFRITLYLTKKYSKPCAEVVRAEIMRSLSLSTNLQERLRRKE(서
```

열번호 1548)

[1356]

[1357] *IFN α 1 AFN의 생산 및 정제*

[1358] 작제물 R1CHCL50-20*GGs-Fc3 및 Fc4-20*GGs-IFN α 1을 조합하여, 도 7B에 요약된 구조를 갖는 AFN을 생성시키고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스프린 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1359] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1360] HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루시퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포에 인간 Clec9A 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hClec9A 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배양 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. 도 62의 데이터는, 두 세포주 모두가 야생형 IFN α 1에 대해 등하게 감응성임을 나타낸다. 표적화된 세포에서 IFN α 1-기반 Fc AFN 신호전달의 EC50은 0.3ng/ml인 반면, 모체 HL116 세포에서는 루시퍼라제 유도를 측정할 수 없었다.

[1361] 실시예 38: 인터페론 β 를 기반으로 하는 Actakine

[1362] 본 실시예에서, 본 발명자들은 W2G 돌연변이(IFNb_W2G)를 갖는 인터페론 베타를 기반으로 하고, 인간 Clec9A 특이적 VHH(클론 R1CHL50)를 통해서 표적화되는 AcTakine을 생성시키고, 평가하였다.

작제물:

- R1CHCL50-20*GGS-Fc3 (P-1451)

QVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGSFSSINVMGYRQAPGKERELVARITNLGLPNYASVTGRFTISRDNAKNT
VYVLMNSLPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQVTVSS**GGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGG**
SGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGDKHTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREP
QVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1549)

- Fc4-20*GGS-IFNb W22G (P-1855)

[illegible]

[1363]

[1364] *IFN β* AFN의 생산 및 정제

[1365] 작체물 R1CHCL50-20*GGs-Fc3 및 Fc4-20*GGs-IFNb_W22G를 조합하여, 도 7B에 요약된 구조를 갖는 AFN을 생성시키고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(썬코 피셔사)에서 일시적으로 발현시켰다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(썬코 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1366] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1367] HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포에 인간 Clec9A 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hClec9A 세포를 96웰당 20,000개 세포로 밤새 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. 도 63의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 IFNb에 대해서 대등하게 감응성인 반면, Clec9A-표적화된 Fc AFN은 비표적화된 세포(모체 HL116)에 비해서 표적화된 세포(HL116-hClec9A)에 대해서 훨씬 더 활성임을 나타낸다.

작제물:

- CD20 VHH-20*GGS-Fc3 (P-1570)

QVQLQESGGGLAQAGGSLRLSCAASGRFTSMGWFRQPAGKEREFVAITYSGGSPYYASSVRGRFTISRDNAKNT
VYLQMNSLPEDTAVYYCAANPTYGSDWNAENWGQGTVTVSS**GGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSKDTHTCPPCPAPEAAGGPSVLFPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGEVHNAAKT KPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKKCVSNKALPAIEKTISKAK
KGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK(서열번호 1553)

- Fc4-20*GGS-3*TNF_Y87F(P-1545)

DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKQVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG
GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSSRTPSDKPV
HVVANPQAEGLQLWLNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGPCSTHVLTLHTISRIAVSFQTKV
NLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIALLGGGSSSRTPSD
KPVAVVANPQAEGLQLWLNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGPCSTHVLTLHTISRIAVSF
QTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIALLGGGSSSR
TPSDKPVAVVANPQAEGLQLWLNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGPCSTHVLTLHTISRI
AVSFQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIALL(서
번호 1554)

[1377]

[1378]

인간 CD20 VHH-기반 AFR의 생산 및 정제

[1379]

작제물을 조합하여 하기와 같이 ExpCHO 발현 시스템에서 일시적으로 발현시켰다:

[1380]

(i) CD20 VHH-20*GGs-Fc3 + Fc4-20*GGs-3*TNF_Y87F (AFR; 개략도 7B 참조)

[1381]

형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스피드 플레이트(썬도 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1382]

HEK-이중 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1383]

2개의 NF- κ B-유도성 리포터 작제물의 안정적인 공동-형질주입에 의해서 HEK-이중 TNF- α 세포(인비보젠사)를 인간 배아 신장 293 세포주로부터 유래시켰다. 이는, 분비된 알칼리성 포스파타제(SEAP) 또는 분비된 루시페라제(Lucia)의 활성도를 모니터링함으로써 TNF- α -유도된 NF- κ B 활성화를 허용한다. 모체 세포에 인간 CD20 서열을 암호화하는 발현-벡터를 안정적으로 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 퓨로마이신-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HEK-이중 및 HEK-이중-hCD20 세포를 96웰당 20,000개 세포로 시딩하고, 그 다음 밤새 Fc AFR의 연속 희석물로 자극시켰다. 분비된 Lucia 루시페라제 활성도를 QUANTI-Luc(인비보젠사)를 사용하여 측정하였다. 도 65의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 TNF에 대해서 대등하게 감응성인 반면, CD20 Fc AFR은 비표적화된 세포(HEK-이중)에 비해서 표적화된 세포(HEK-이중-hCD20)에 대해서 더 활성임을 나타낸다.

[1384]

실시예 41: 바이-AcTakine

[1385]

본 실시예에서, 본 발명자들은 IFNa2_R149A 및 hIL1b_Q148Q 돌연변이체 둘 다를 함유하고, 인간 CD8 특이적 VHH(클론 1CDA65)를 통해서 표적화되는 바이-AcTakine을 생성시키고, 평가하였다.

작제물:

○ Fc3-20*GGS-IL1b_Q148G (P-1627)

[illegible]

CD8 VHH-20***GG**S-Fc4-20***GG**S-IFNa2_R149A (**P-1628**)

[illegible]

[1386]

[1387] 바이-AcTakine의 생산 및 정제

[1388] 작제를 Fc3-20*GGs-IL1b_Q148G 및 CD8 VHH-20*GGs-Fc4-20*GGs-IFNa2_R149A를 조합하고, 제조사의 지침에 따라서 ExpiCHO 발현 시스템(써모 피셔사)에서 조합물을 일시적으로 발현시켰다. 생성된 바이-AcTakine은 도 6A에 요약된 바와 같은 구조를 갖는다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1389] 생물학적 활성도

[1390] HL116 리포터 세포주를 사용하여 IFN-유사 신호전달에 대해서 바이-AcTakine을 시험하였다. 모체 HL116 세포에 인간 CD8 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hCD8 세포를 96웰당 20,000개 세포로 배재 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. 도 66의 데이터는, 두 세포주 모두 야생형 IFN α 2에 대해서 대등하게 감응성인 반면, 바이-AcTakine은 비표적화된 세포(모체 HL116)에 비해서 표적화된 세포(HL116-hCD8)에 대해서 훨씬 더 활성임을 나타낸다.

[1391] 바이-AcTakine의 IL-1 β -유사 신호전달을 NF- κ B/AP-1-유도성 SEAP(분비된 알칼리성 포스파타제) 리포터를 사용하여 HEK-BlueTM IL-1 β 세포(인비보젠사)에서 측정하였다. 따라서, 세포를 빈 벡터 또는 인간 CD8을 암호화하는 발현-플라스미드로 일시적으로 형질주입시켰다. 형질주입 36시간 후, 세포를 제현탁시키고, 야생형 IL-1 β 또는 바이-AcTakine의 연속 희석물로 밤새 자극시켰다. 제조사의 지침에 따라서 Phospha-Light SEAP Reporter Gene Assay System(써모피셔사)을 사용하여 SEAP를 측정하였다. **도 67**의 데이터, MOCK 또는 CD8 형질주입된 HEK-Blue 세포가 야생형 IL-1 β 와 대등하게 감응성인 반면, 바이-AcTakine은 MOCK 형질주입된 세포에서가 아니라 표적(여기서 CD8) 발현 세포에서 신호전달을 특이적으로 유도할 수 있음을 나타낸다.

[1392] 실시예 42: 인간 IgG4를 기반으로 하는 Clec9A Fc AFN

[1393] 본 실시예에서, 본 발명자들은 인간 IgG1 또는 인간 IgG4를 기반으로 하는 Clec9A-표적화된(VHH R1CHCL50을 통해서) AFN을 설계하고, 평가하였다. 사용된 인간 IgG4는 절반-분자의 생체내 교환을 회피하기 위해서 S228P 돌연변이를 갖는다. 또한, 낱 또는 홀은 각각의 Fc-쇄에서 조작되었다.

작제물

- R1CHCL50-20*GGS-Fc3 (P-1451)

QVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDNAKNT
VYLQMNSLKPEDTAVYYCYLVALKAIEYWGQGTQVTVSS**GGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREP
QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 1557)

- Fc4-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1414)

[illegible]

- R1CHCL50-20*GGS-hlgG4Fc(P-1754)(홀)

SQVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDNAKN
TVYLQMNSLKPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQVTVSS**GGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG**
GGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSDKHTCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQE
DPEVGFNWWYDGEVHNNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDNLGKEYCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 1559)

- hlgG4 Fc-20*GGS-IFNa2_R149A(P-1755)(¹회)

[illegible]

[1394]

[1395]

Clec9A 및 PD-L1 VHH-기반 AFN의 생산 및 정제

[1396]

하기 조합물을 ExpiCHO 세포에서 일시적으로 형질주입시켰다:

[1397]

(i) R1CHCL50-Fc3 + Fc4-IFNa2 R149A(IgG1 기반 AFN)

[1398]

(ii) R1CHCL50-hIgG4 Fc + hIgG4 Fc-IFNa2_R149A(IgG4 기반 AFN)

[1399]

형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거하였다. 생성된 AcTakine은 도 7B에 요약된 바와 같은 구조를 갖는다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시켰다.

[1400]

HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1401]

HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다 Clec9A 표적화를 안정적인 HL116-hClec9A 세포주를 사용하여 시험하였다. 모체 및 유래된 세포를 96웰당 20,000개 세포로 밤새 시딩하고, 그 다음 6시간 동안 Fc AFN의 연속 희석물로 자극시켰다. 세포 용해물에서 루시퍼라제 활성도를 측정하였다. **도 68**의 데이터는, HL116 및 HL116-hClec9A 둘 다 야생형 IFN α 2와 유사하게 반응함을 나타낸다. 추가로, 인간 IgG1 또는 IgG4를 기반으로 하는 Clec9A 표적화된 Fc AFN은 표적화된 HL116-hClec9A에 대해서 대등한 EC50 값을 갖지만, 모체 세포 상에서

의 신호전달은 매우 높은 농도에서만 관찰될 수 있었다.

[1402] 실시예 43: Fc가 결합된 키메라와 본 발명의 PC-기반 키메라 단백질 복합체 간의 비교 PK

[1403] 본 실시예는 마우스에서 Fc(3LEC89-20*GGs-huIFN α 2_R149A-his6)가 없는 AFN의 PK (약동학)에 관한 것이다. 이러한 키메라는 하기의 서열을 갖는다:

P-602서열

```
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNAGN
TVYVQLQMNSLRPEDTAVYYCAKAFTRGDDYWGQGTQVTVSSVDGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGG
SGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSAAMCDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRLSFLSCLKDRHDFGFPQEE
FGNQFQKAETIPVLHEMIQIFNLFTSKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVGTETPLMKEDSILAVRK
YFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSLNLQESLSRKELEHHHHHHH(서열번호 1561)
```

[1404]

[1405] 9마리의 동물에게 3mg/kg을 정맥내 투여하였다. K-EDTA 혈액을 5분 및 1시간에 제1군의 3마리 마우스로부터 채취하고, 15분 및 3시간에 제2 군의 3마리 마우스로부터 채취하고, 마지막으로 8시간에 마지막 군으로부터 채취하였다. 혈장 샘플 중의 농도를 Fc-융합 단백질에 대해서 기재된 것과 동일한 ELISA를 사용하여 측정하였다. 측정된 농도(도 69)는 8-시간 시간 지점에서 검출 한계(0.12 μ g/ml) 미만의 농도를 초래하는, 이러한 유형의 분자의 신속한 청소를 나타낸다. 예측된 최종 반감기는 2시간의 범위이다.

[1406] 동일한 IFN 및 항-Clc9A 성분(그러나 이제 Fc-포맷임(즉, GGS 링커를 기재된 Fc로 대체함))의 대등한 연구를 실시예 3(도 24 참조)에 기재하였다. 반감기는 수 일까지 극적으로 증가되었다(도 24).

[1407] 실시예 44: scFv PD-L1-기반 Fc AFN

[1408] 본 실시예에서, 종양 세포 또는 활성화된 면역 세포를 표적으로 하기 위해서 인간 PD-L1 특이적 scFv를 기반으로 하는 PD-L1(예정사-리간드 1) 표적화된 Fc AFN을 생성시키고, 평가한다.

[1409] 표적화제로서 PD-L1 및 신호전달제로서 야생형 IFN α 2에 지향되는 scFv를 포함하는 몇몇 작제물을 작제하였다. 이러한 PD-L1 표적화된 작제물의 일부 예시적인 구성을 예를 들어, 도 4A 내지 도 4D에 도시하는데, 여기서 표적화제는 PD-L1에 대해서 지향되는 scFv이고, 신호전달제는 야생형 IFN α 2이다.

[1410] PD-L1 scFv-기반 AFN의 생산 및 정제

[1411] 제조사의 지침에 따라서 상응하는 작제물의 일시적인 형질주입에 의해서 ExpiCHO 세포에서 작제물을 생산한다. 형질주입 1주 후, 상청액을 수집하고, 원심분리로 세포를 제거한다. 재조합 단백질을 Pierce Protein A 스핀 플레이트(써모 피셔사)를 사용하여 상청액으로부터 정제시킨다.

[1412] HL116 리포터 세포주에 대한 생물학적 활성도

[1413] 이러한 작제물의 생물학적 활성도를 HL116 리포터 세포주에서 연구한다. HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포는 내인성으로 PD-L1을 발현하기 때문에, 과량의 상응하는 유리 PD-L1 scFv의 부재 또는 존재 하에서 표적화를 평가한다.

[1414] IFN α -아암 항-PD-L1의 작제 및 특징규명을 수행한다. 유세포 분석법을 사용하여 80nM의 농도에서 IFNAR1-/- A20 세포 및 PD-L1-/- A20 세포에서 제시된 단백질의 결합을 나타낸다.

[1415] 숫자는 평균 형광 강도(MFI)를 나타낸다. scFv PD-L1-기반 Fc AFN의 생물활성도를 항-바이러스 감염 생물 검정으로 측정하였다. L929 세포를 각각의 단백질과 함께 밤새 배양하고, 그 다음 VSV-GFP 바이러스로 감염시켰다. 추가의 30시간 배양 후, 바이러스-감염된 세포의 백분율을 유세포 분석법에 의해서 결정하였다.

[1416] Balb/c 마우스(n=5)를 3×10^6 개의 A20 세포로 접종하였다. 종양이 확립된 후, 마우스를 i.t. 또는 i.v.(11일 및 15일) 주사로 20 μ g의 대조군, 항-PD-L1, IFN α -Fc 또는 scFv PD-L1-기반 Fc AFN으로 처리하였다.

[1417] 종양 크리를 주 2회 측정한다. C57BL/6 마우스(n=4 내지 8)에게 5×10^5 개의 MC38 세포를 접종한다. 마우스를 25 μ g의 대조군 또는 scFv PD-L1-기반 Fc AFN로 14일 및 18일에 i.v.로 처리한다. 마우스에게 25 μ g의 제시된 단백질을 i.v.로 주사한다. 상이한 시간 지점에서 종양 조직 또는 혈청 중의 단백질 농도를 ELISA로 측정한다.

[1418] **등가물**

[1419] 본 발명은 이의 구체적인 실시형태와 관련하여 기재되어 있지만, 추가의 변형 및 이러한 응용은 일반적으로, 본 발명의 원리에 따라서 및 본 발명이 속한 분야에서 공지되거나 통상적인 실시로서 그리고 지금까지 제시된 필수적인 특징에 적용될 수 있는 바와 같이 그리고 첨부된 청구범위의 범주에 따르는 바와 같이, 본 개시내용으로부터의 이러한 이탈을 포함하는, 본 발명의 임의의 변화, 용도 또는 개작을 포함되도록 의도됨이 이해될 것이다.

[1420] 당업자는 본 명세서에 구체적으로 기재된 특정 실시형태에 대한 다수의 등가물을, 단지 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위의 영역 내에 포함하도록 의도된다.

[1421] **참조에 의한 포함**

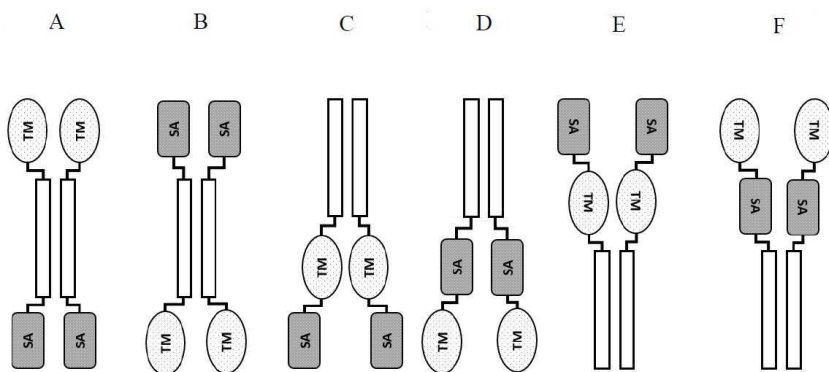
[1422] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

[1423] 본 명세서에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 이들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 간행물을 선행하는 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

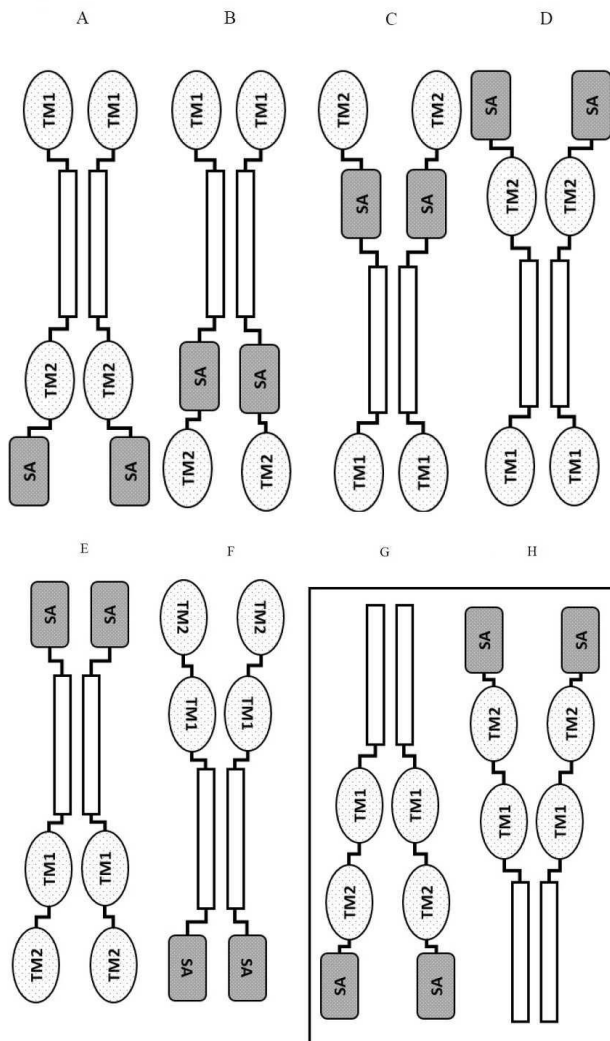
[1424] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 모든 제목은 단순히 조직화를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 본 개시내용을 제한하도록 의도되지 않는다. 임의의 개별 단락의 내용은 모든 단락에 동등하게 적용될 수 있다.

도면

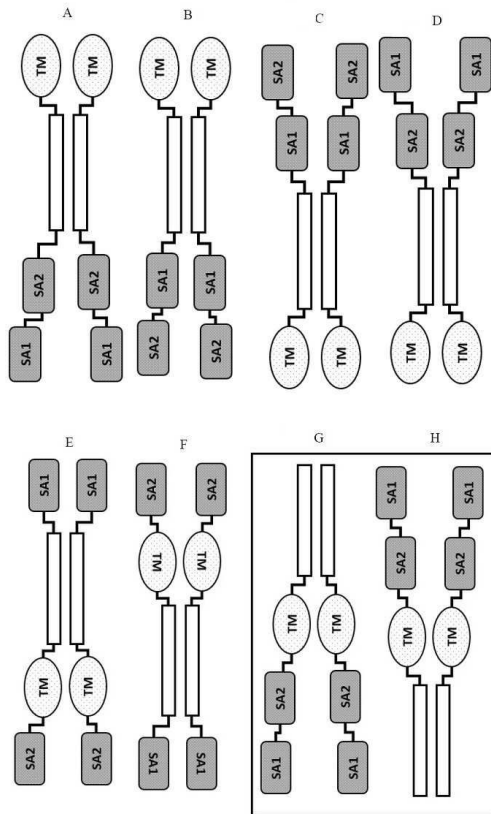
도면1



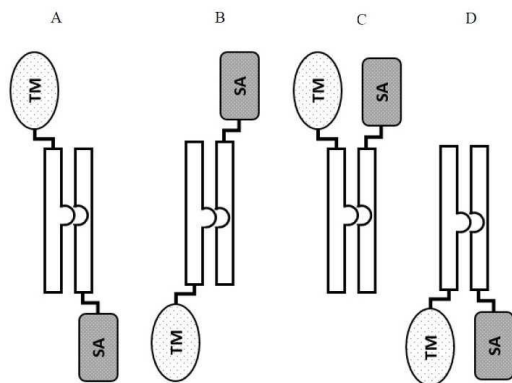
도면2



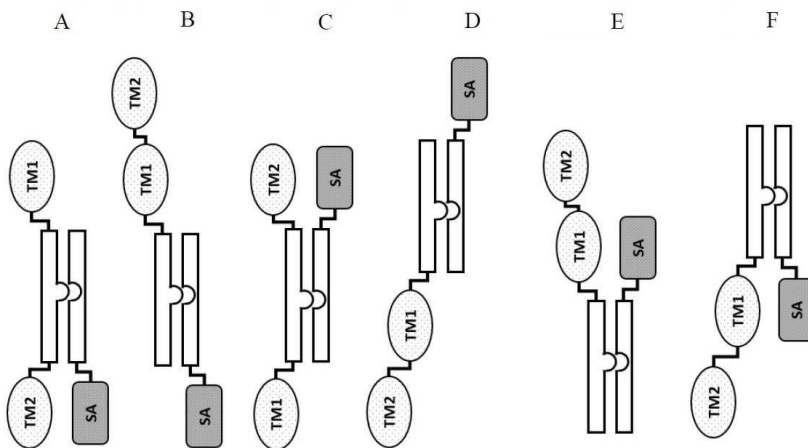
도면3



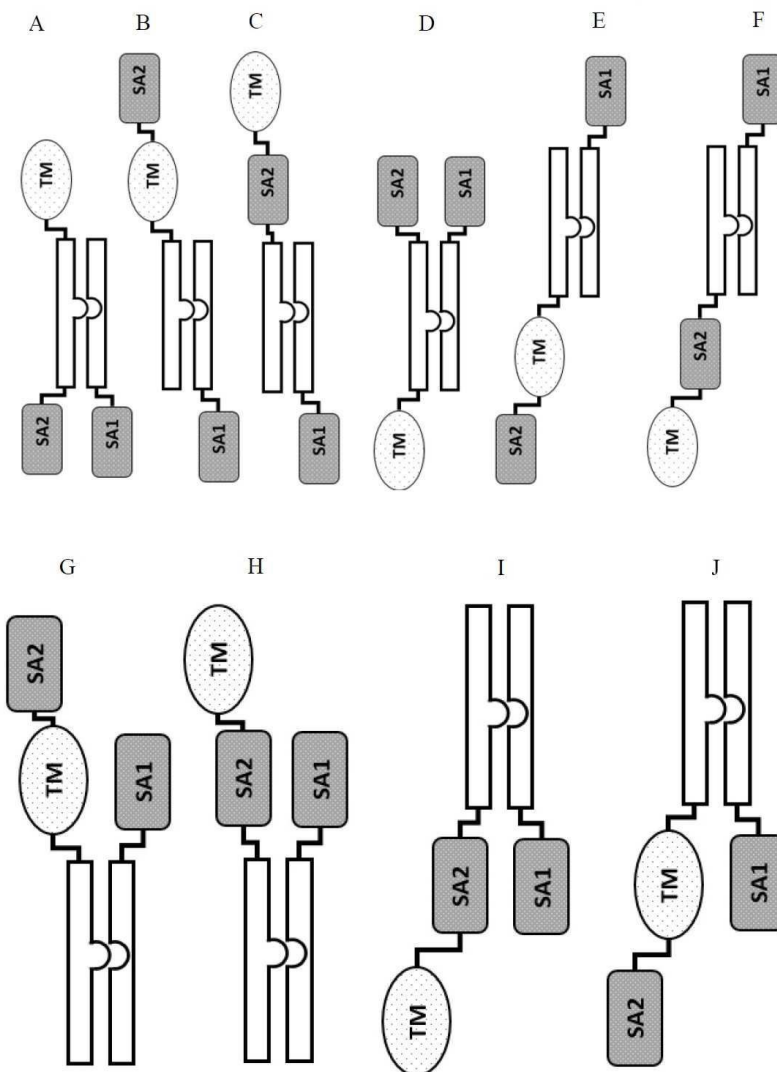
도면4



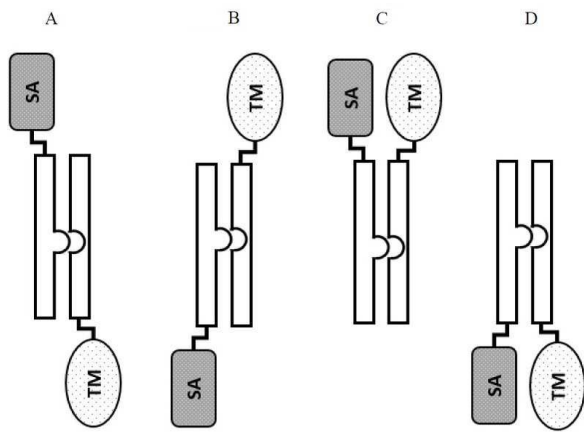
도면5



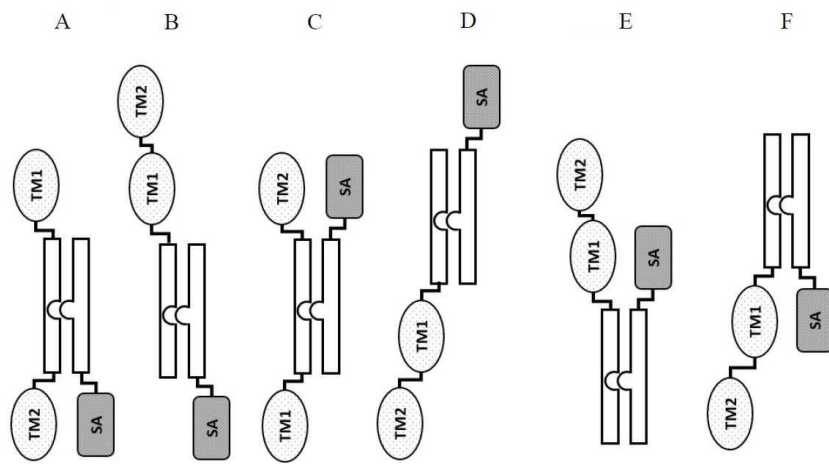
도면6



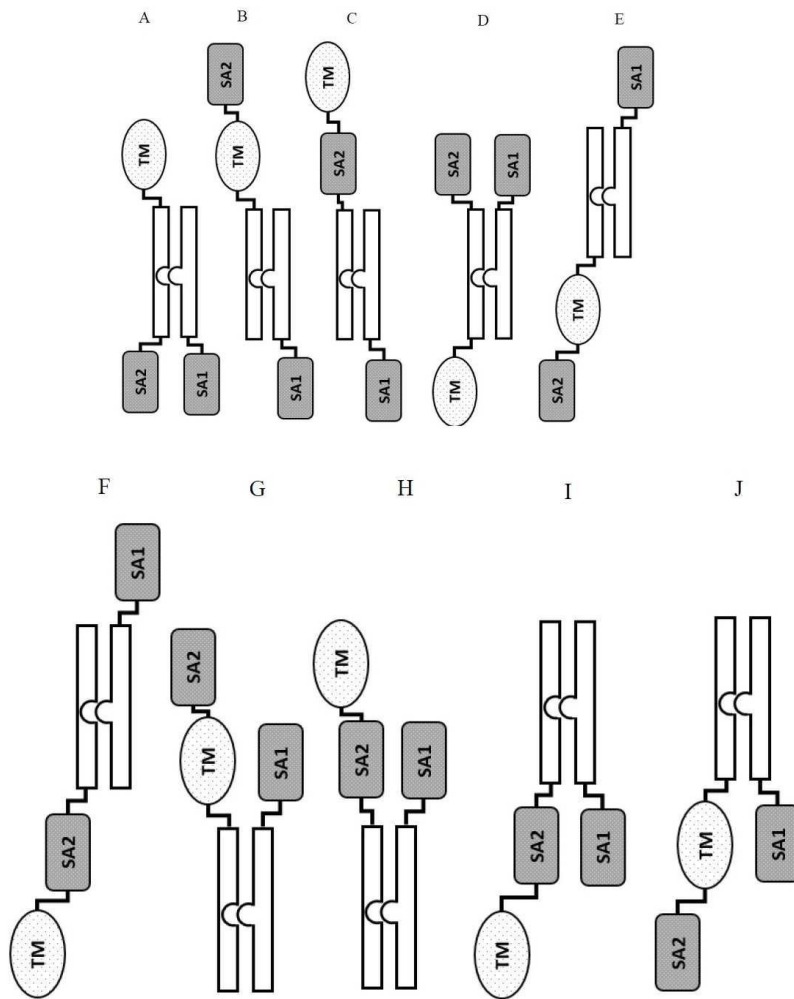
도면7



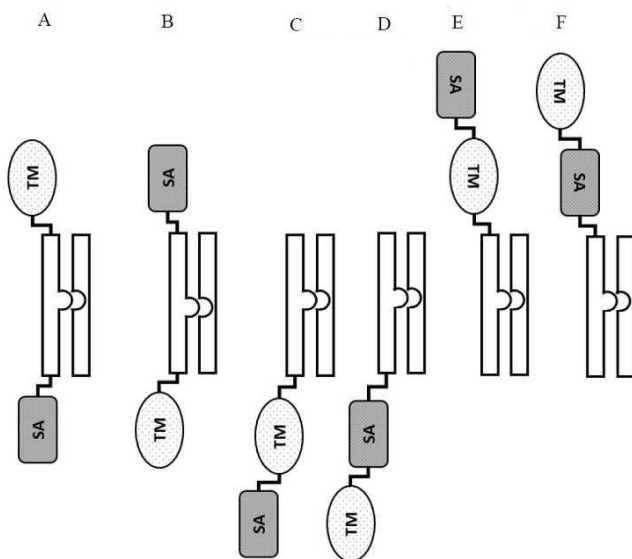
도면8



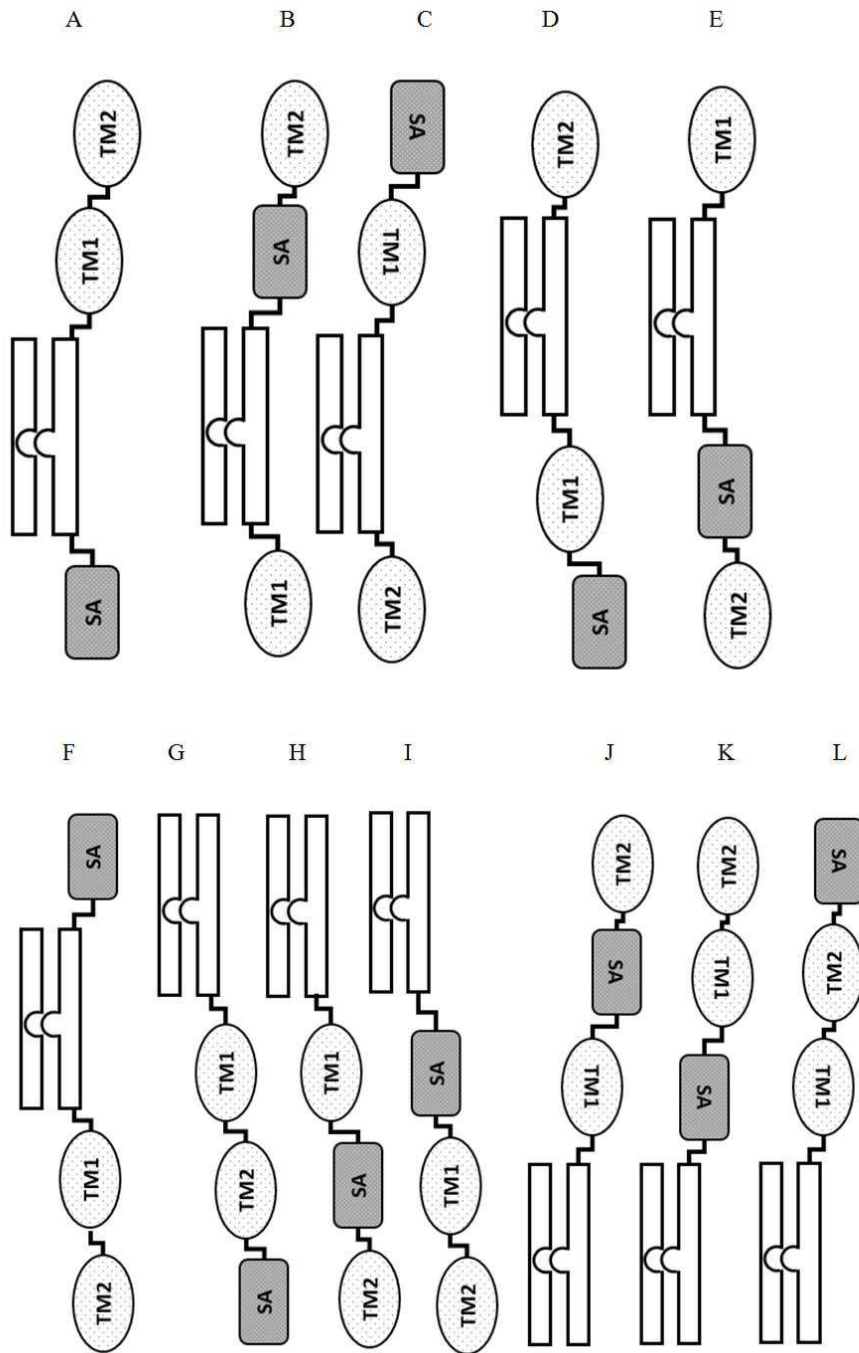
도면9



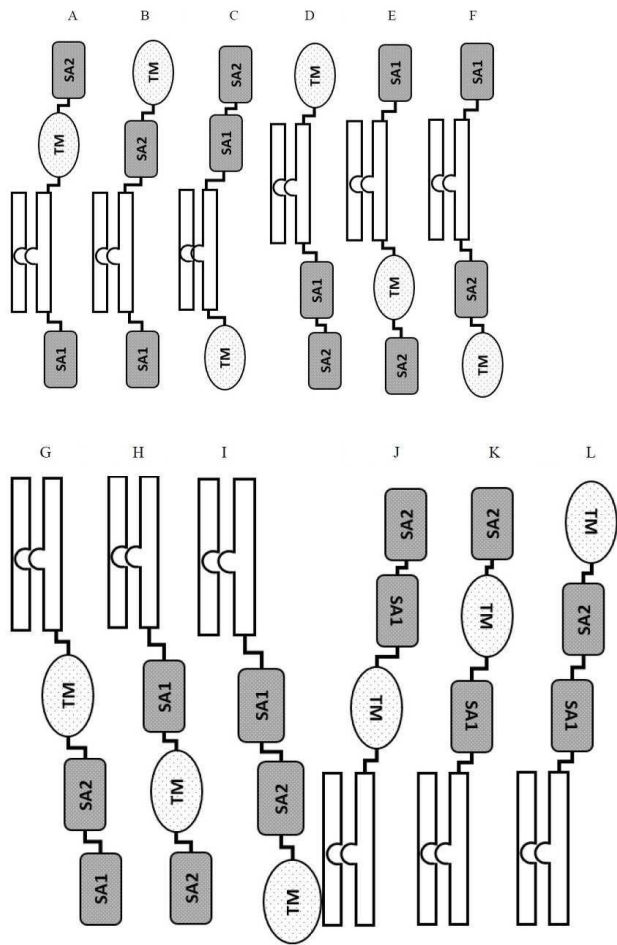
도면10



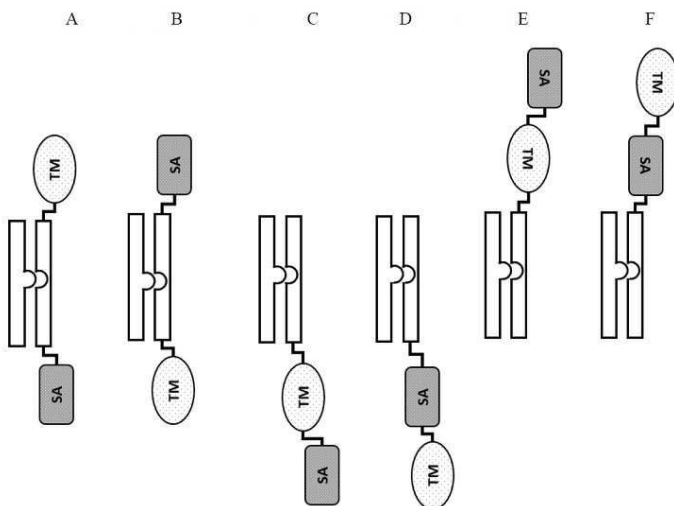
도면11



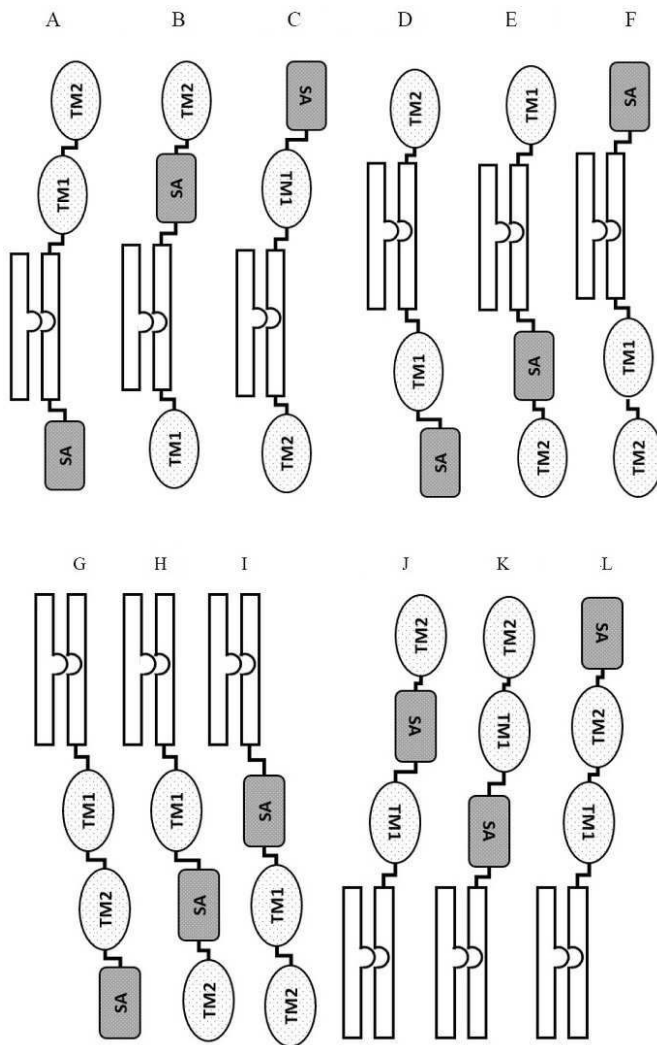
도면12



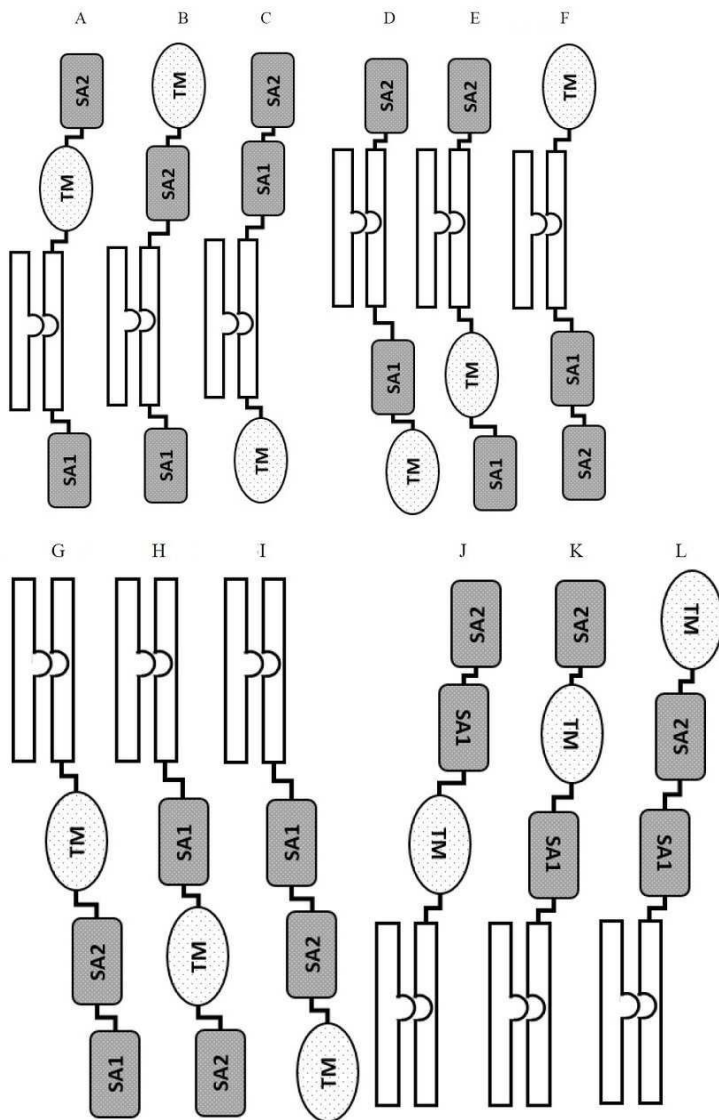
도면13



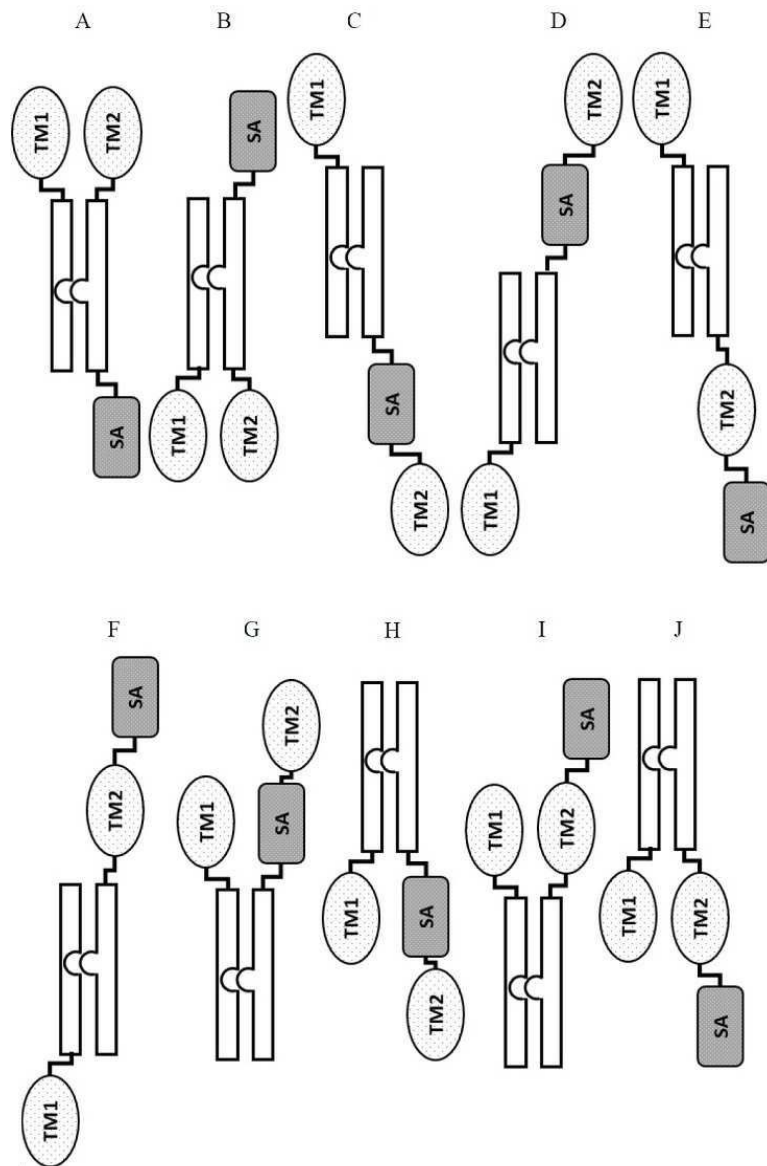
도면14



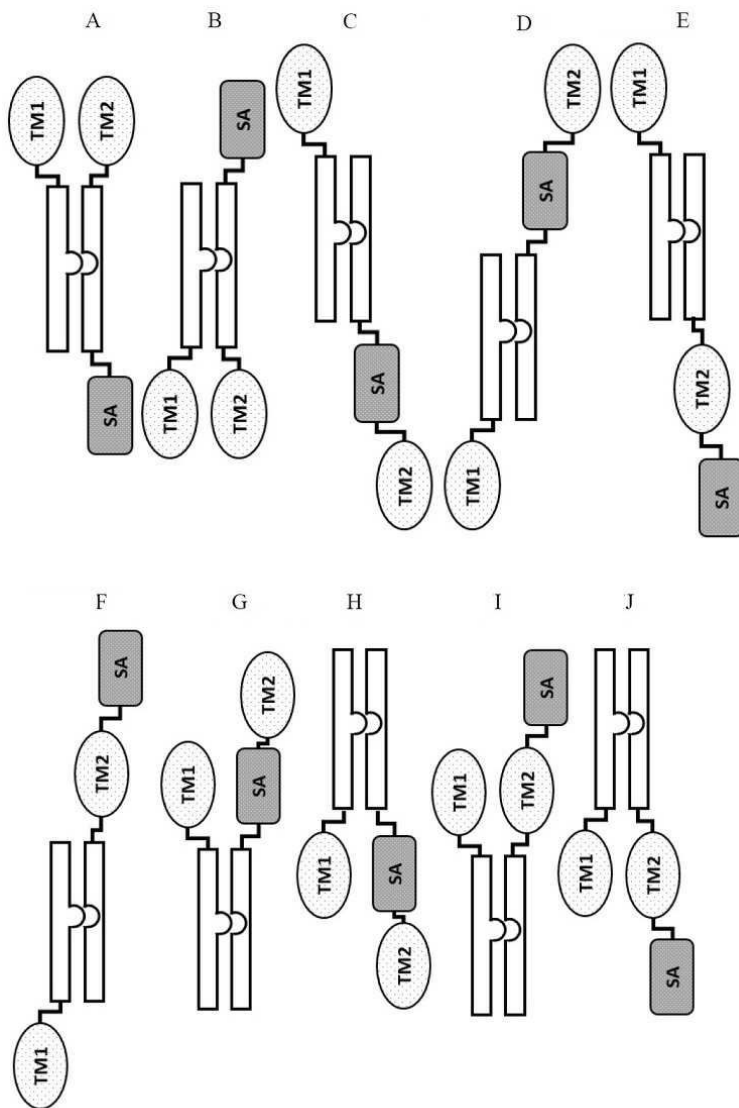
도면15



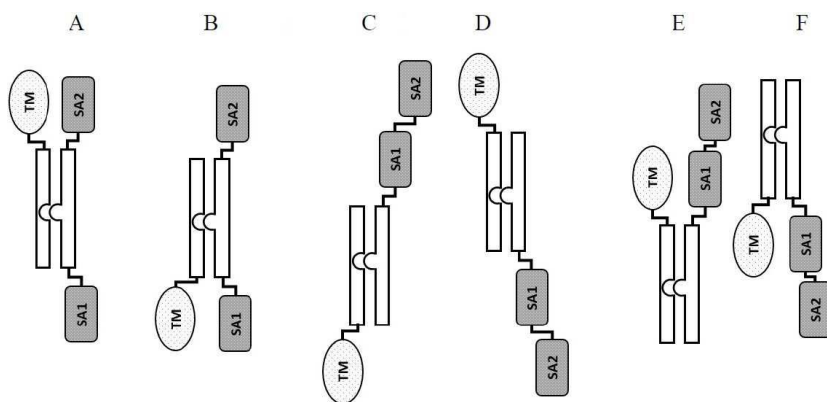
도면16



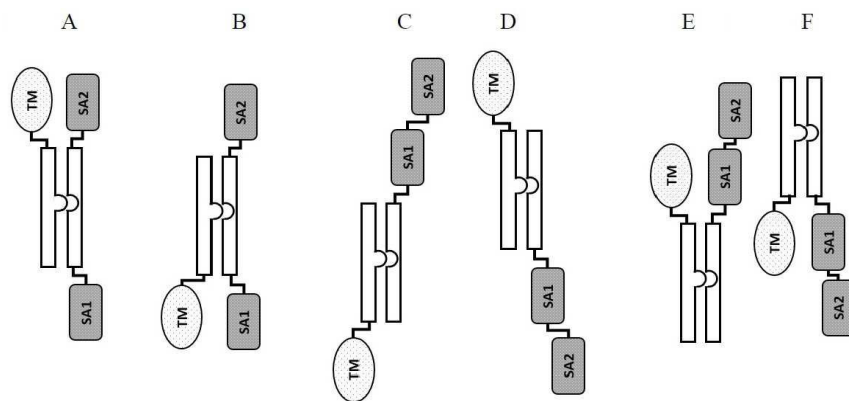
도면17



도면18



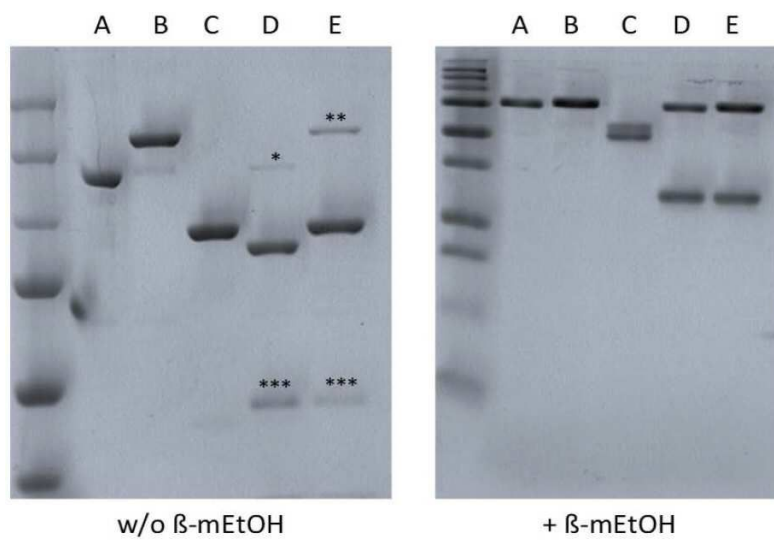
도면19



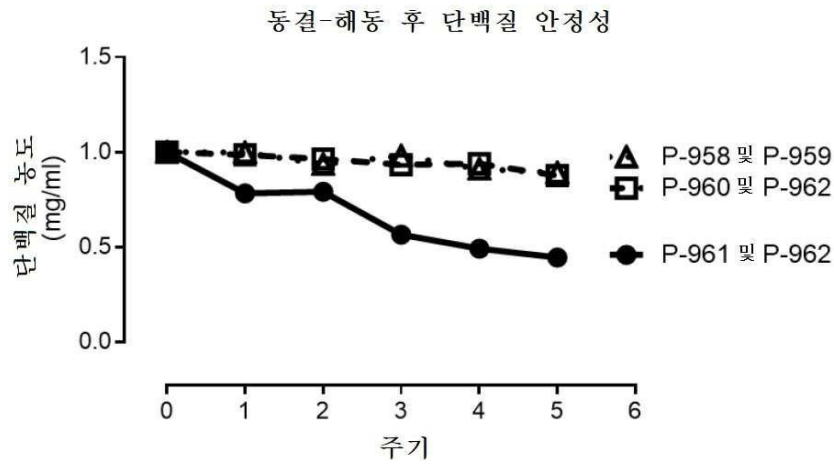
도면20

A		B		C		D		E	
동종이량체				이종이량체					
MW 130.1 kD; pI 7.13 (단량체 65 kDa)				MW 90.5 kD (41.8/48.7)		MW 90.5 kD (65/25.5)		MW 90.5 kD (65/25.5)	
				변이체 Mw 83.5 또는 97.5 kD 단일 체 pI 8.06 / 6.40		변이체 Mw 51 또는 130 kD 단일 체 pI 7.13 / 7.20		변이체 Mw 51 또는 130 kD 단일 체 pI 7.13 / 7.20	
P-956		P-957		P-958 + P-959		P-960 + P-962		P-961 + P-962	

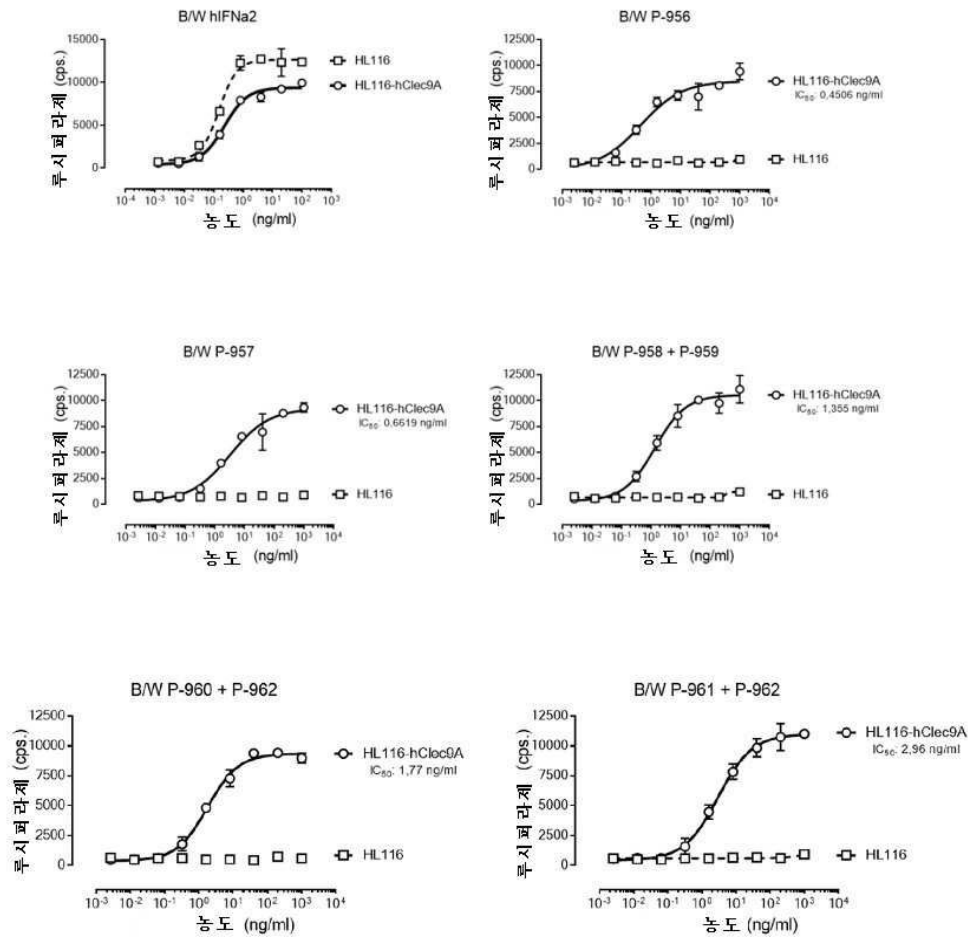
도면21



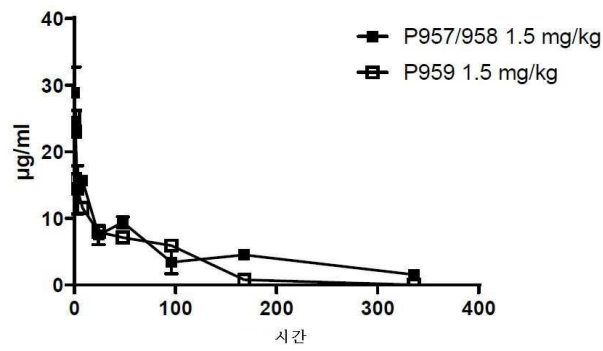
도면22



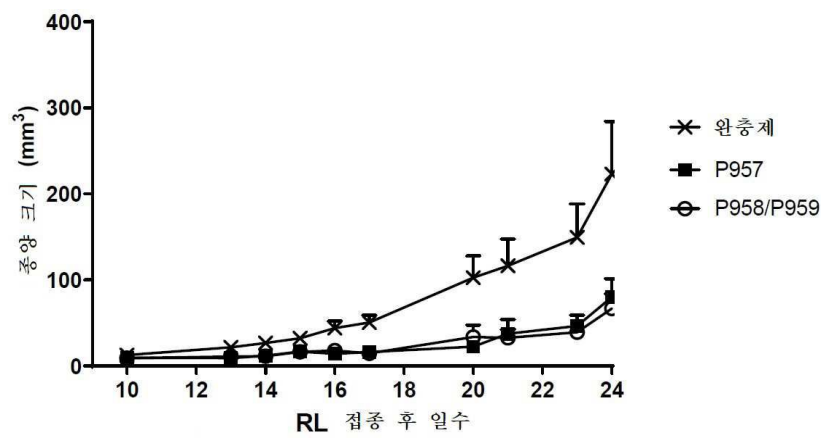
도면23



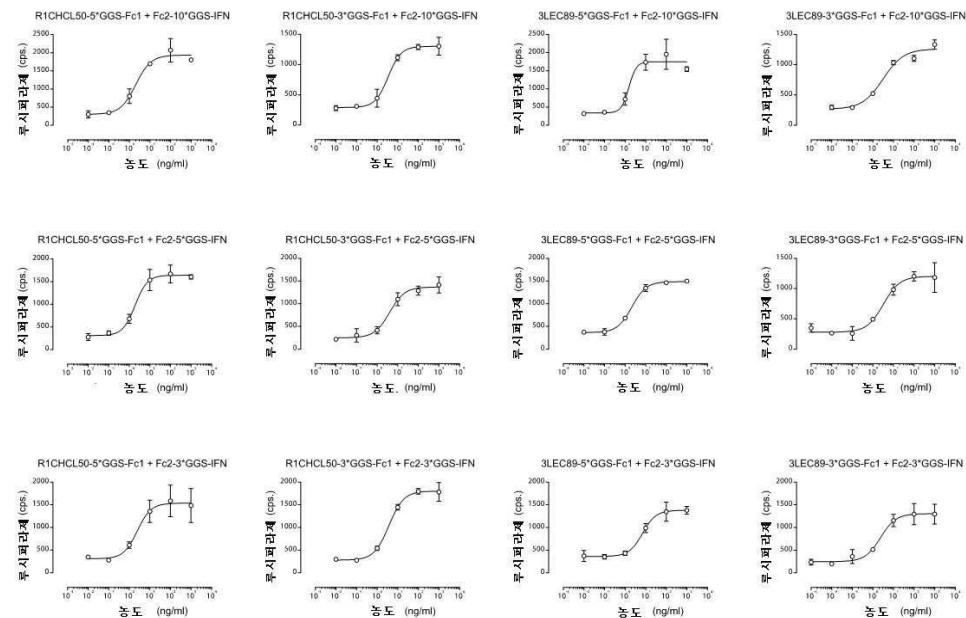
도면24



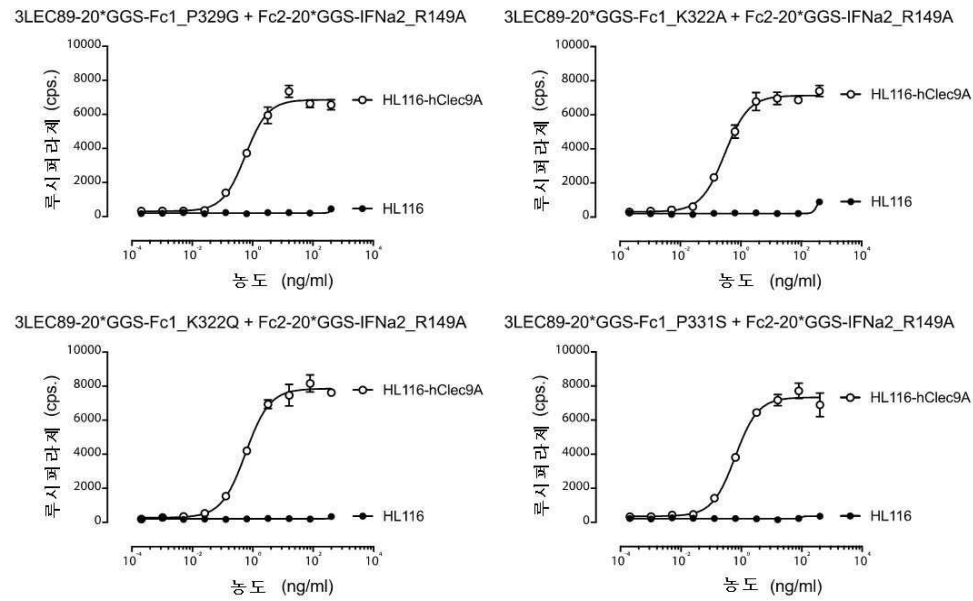
도면25



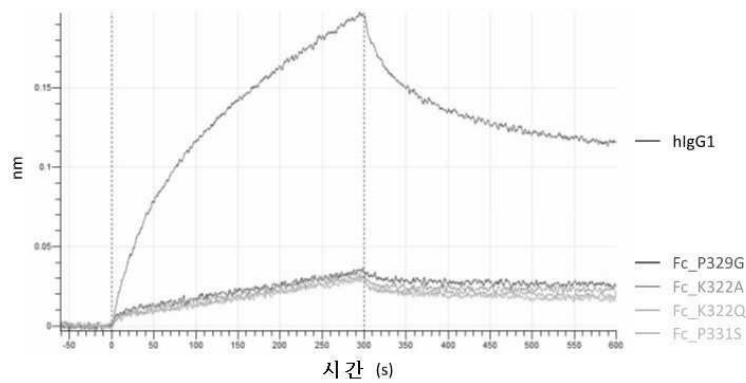
도면26



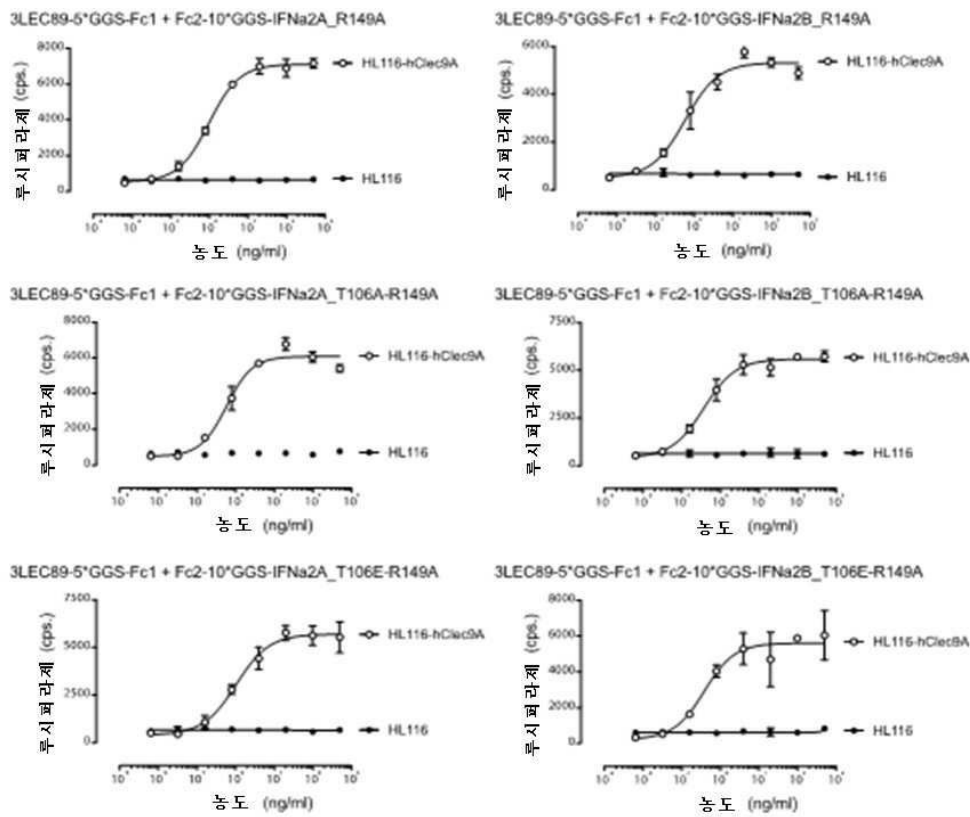
도면27



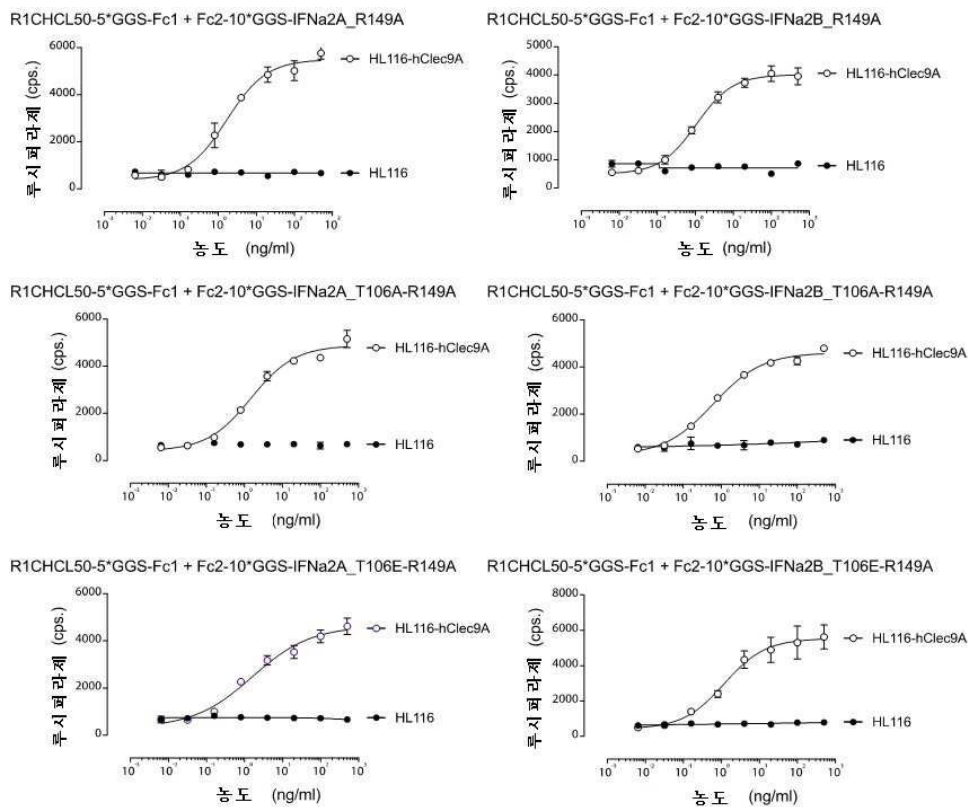
도면28



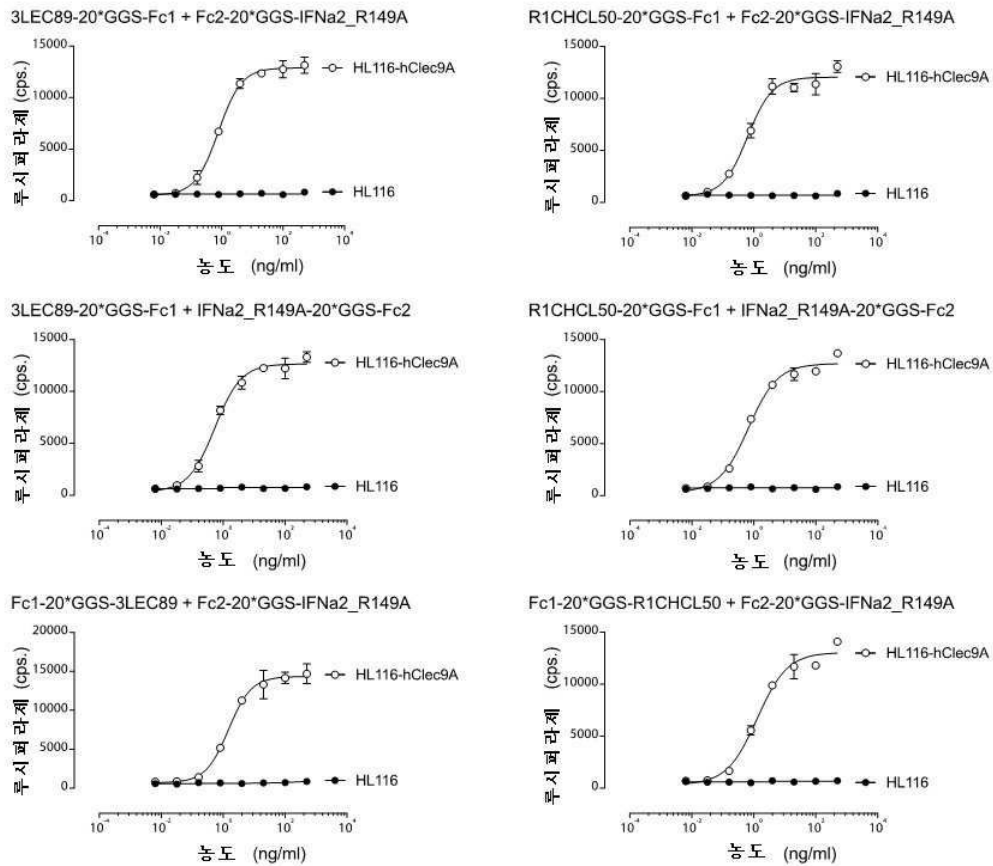
도면29a



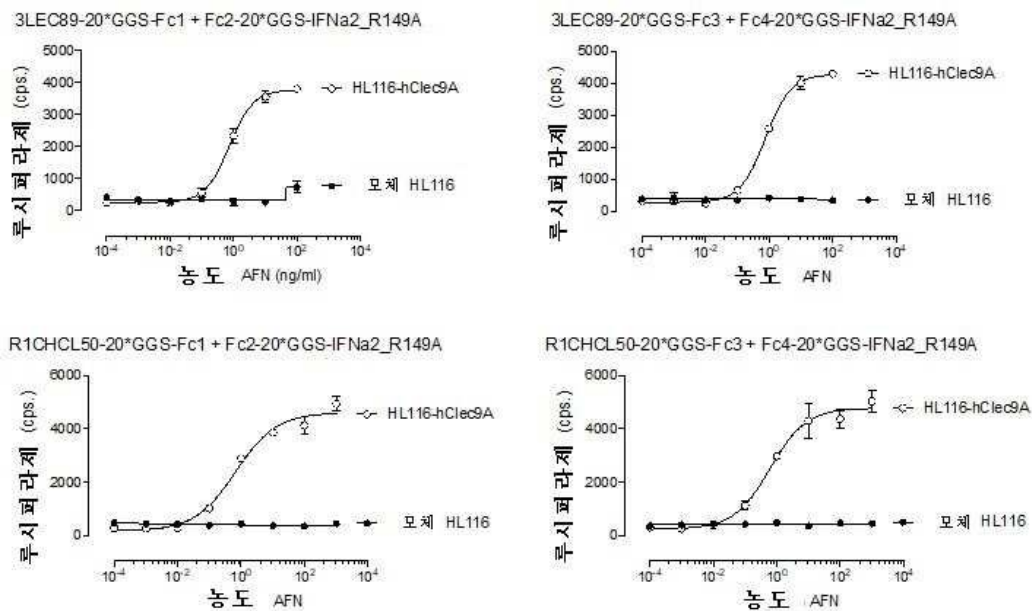
도면29b



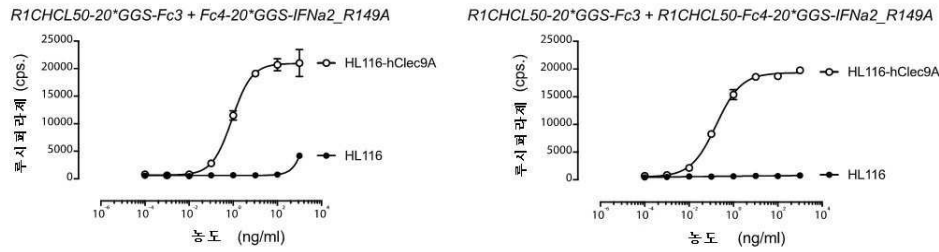
도면30



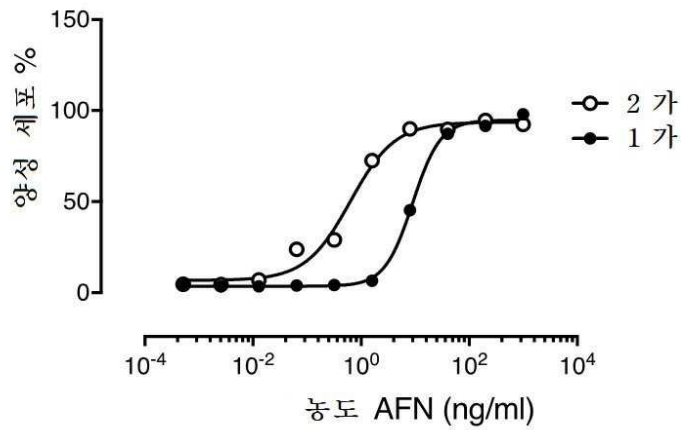
도면31



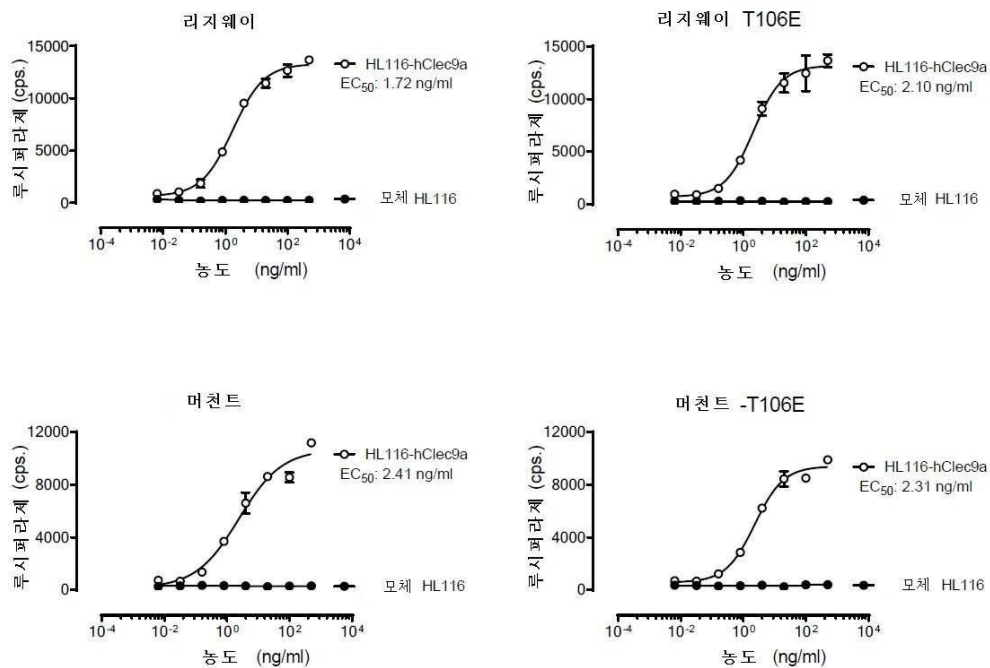
도면32



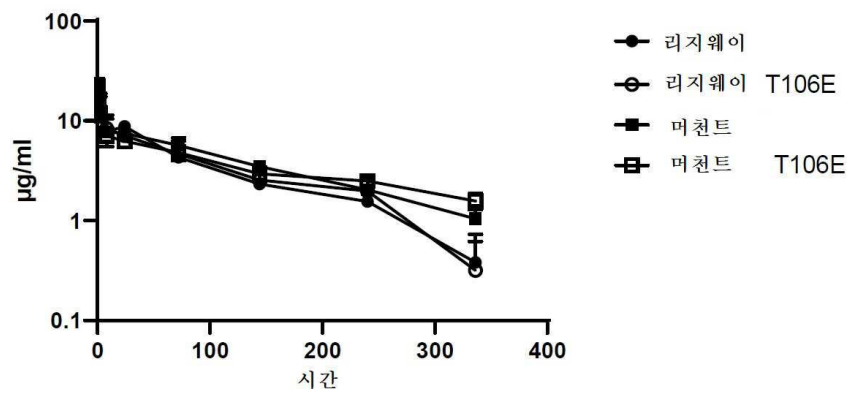
도면33



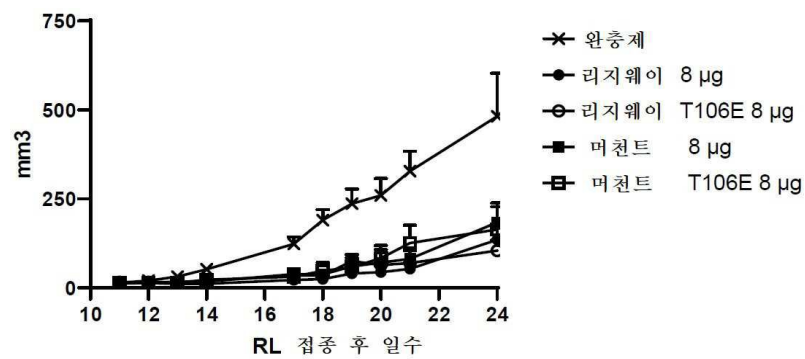
도면34



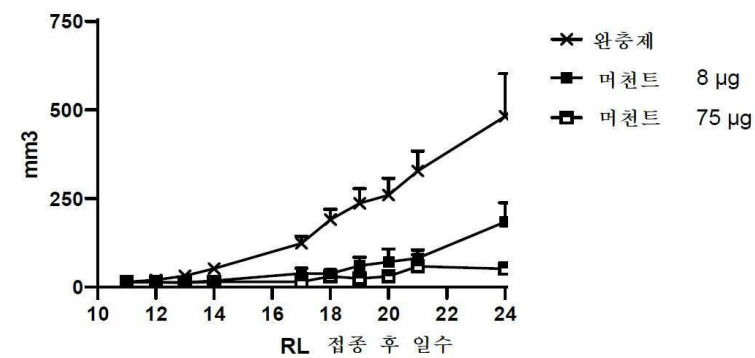
도면35



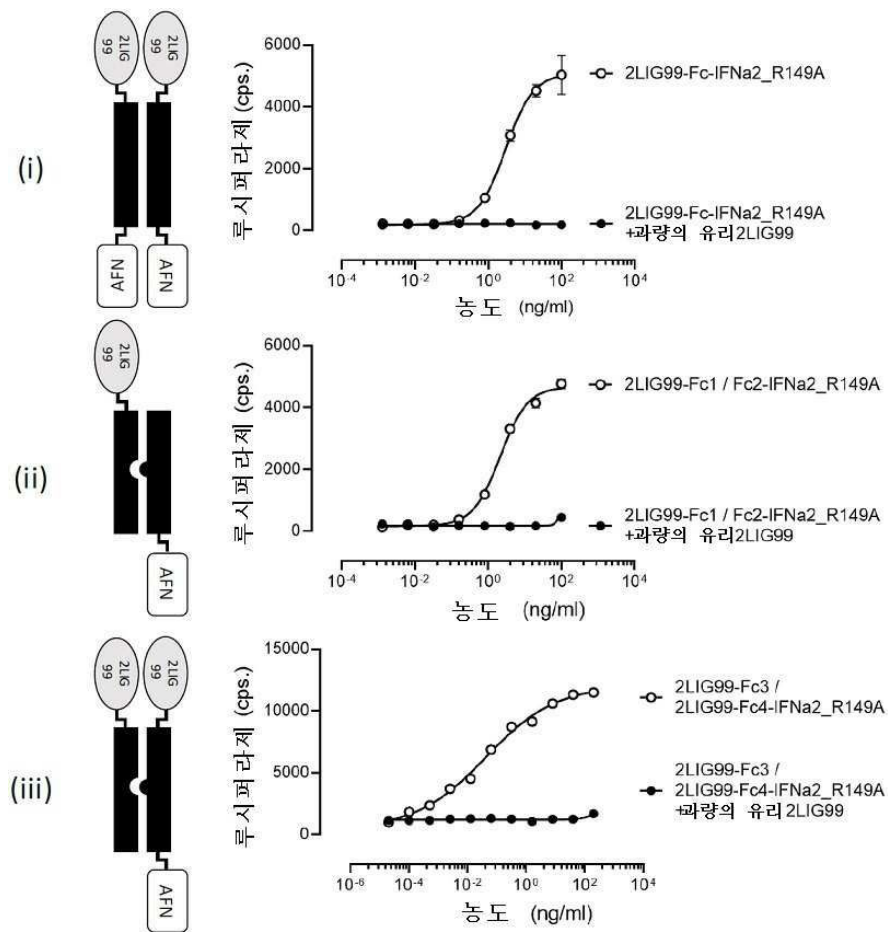
도면36



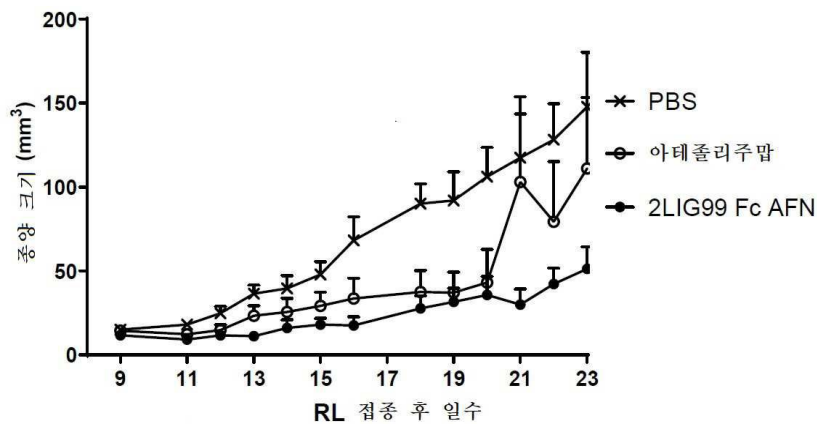
도면37



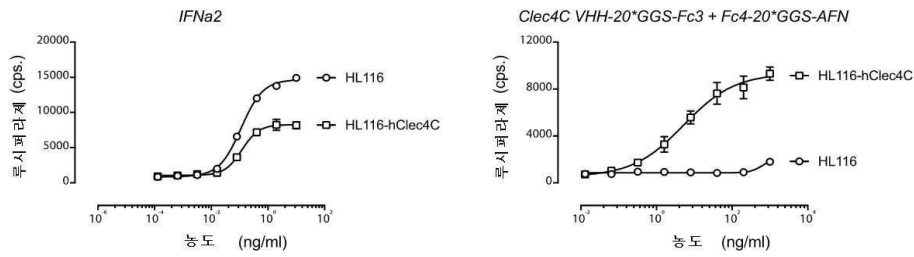
도면38



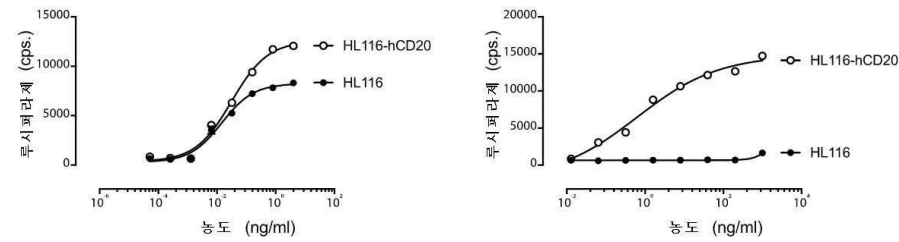
도면39



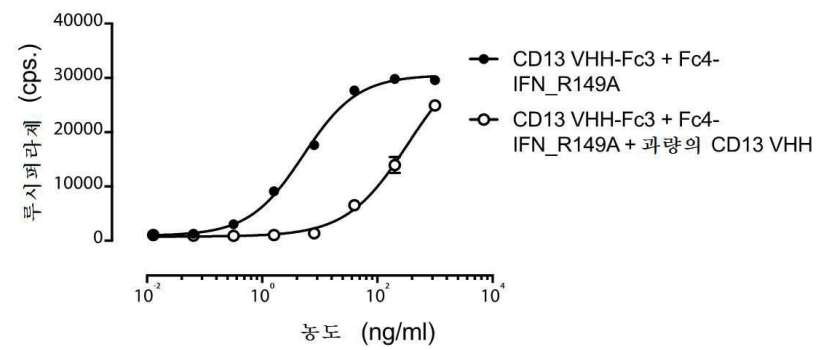
도면40



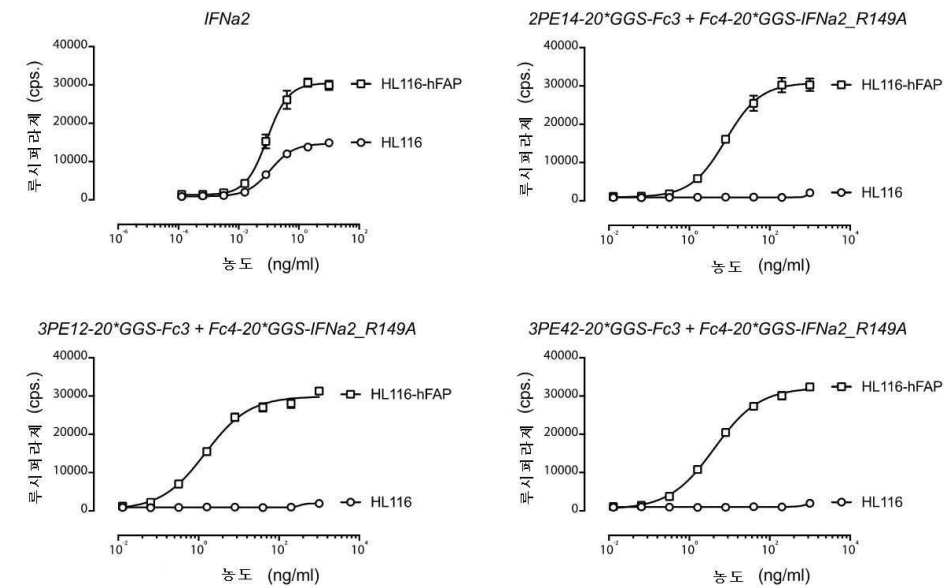
도면41



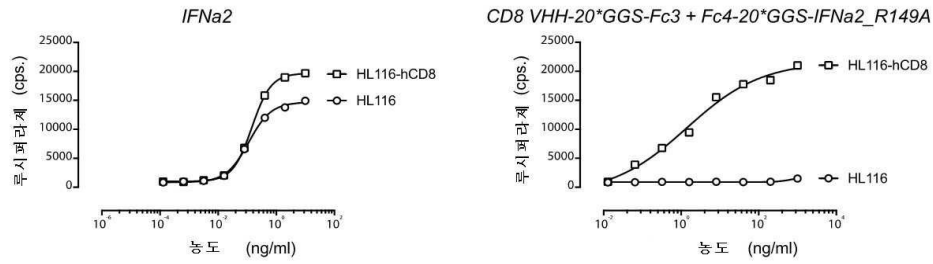
도면42



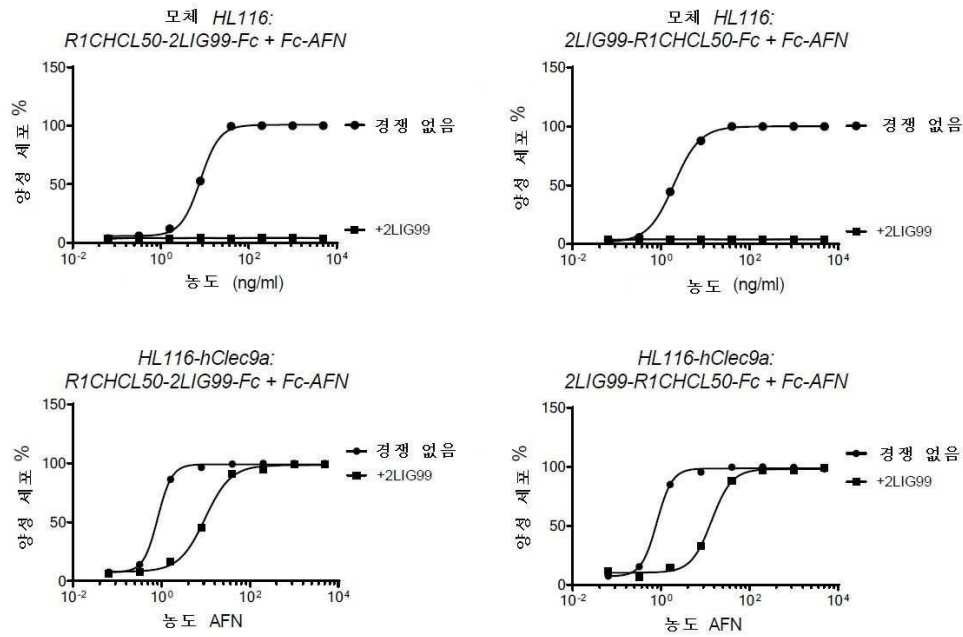
도면43



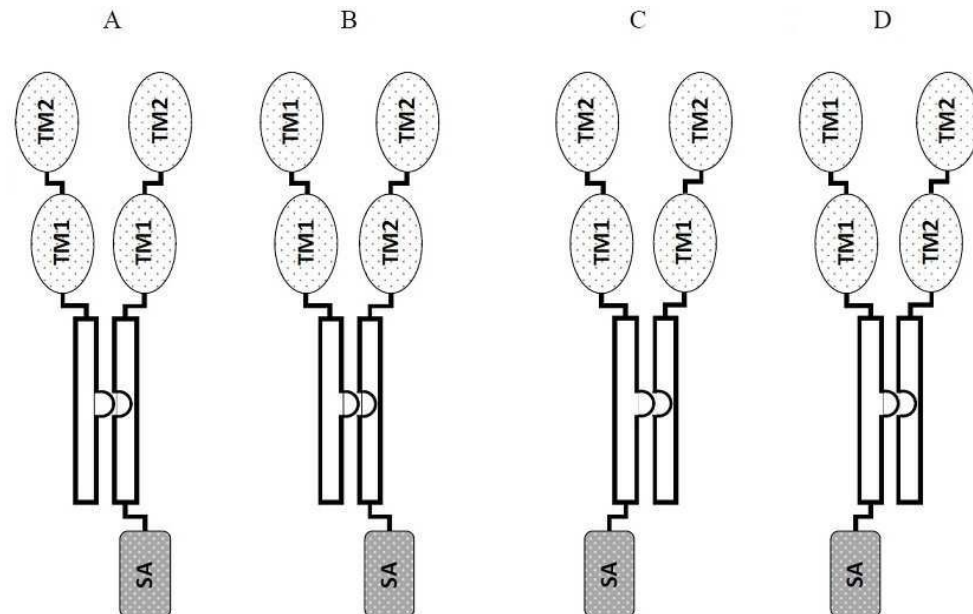
도면44



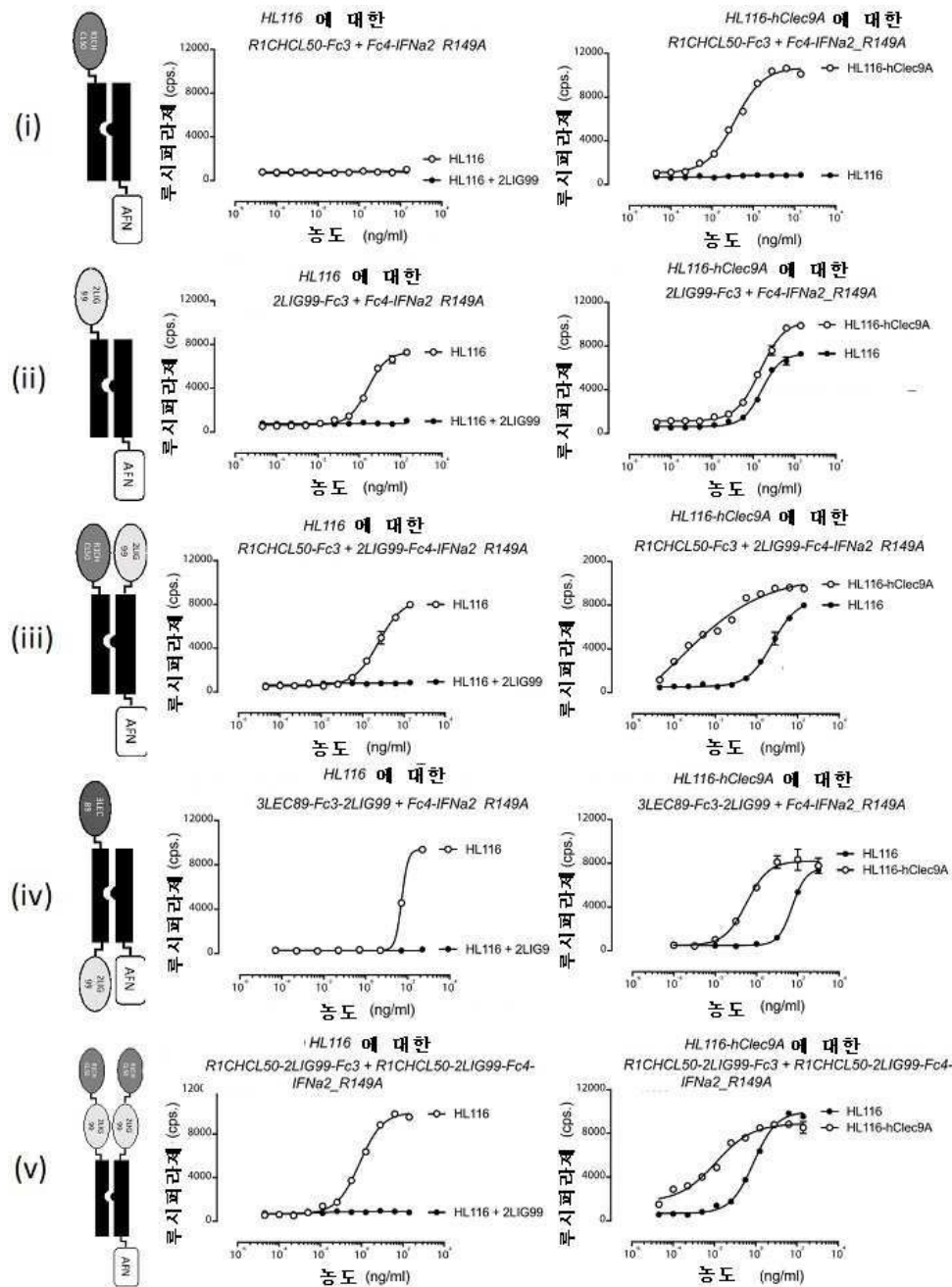
도면45



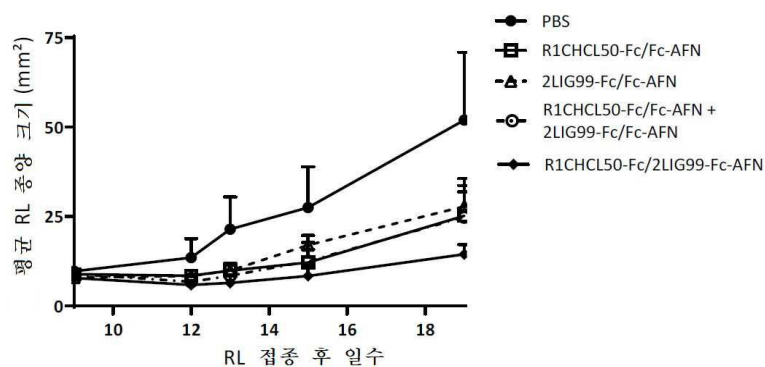
도면46



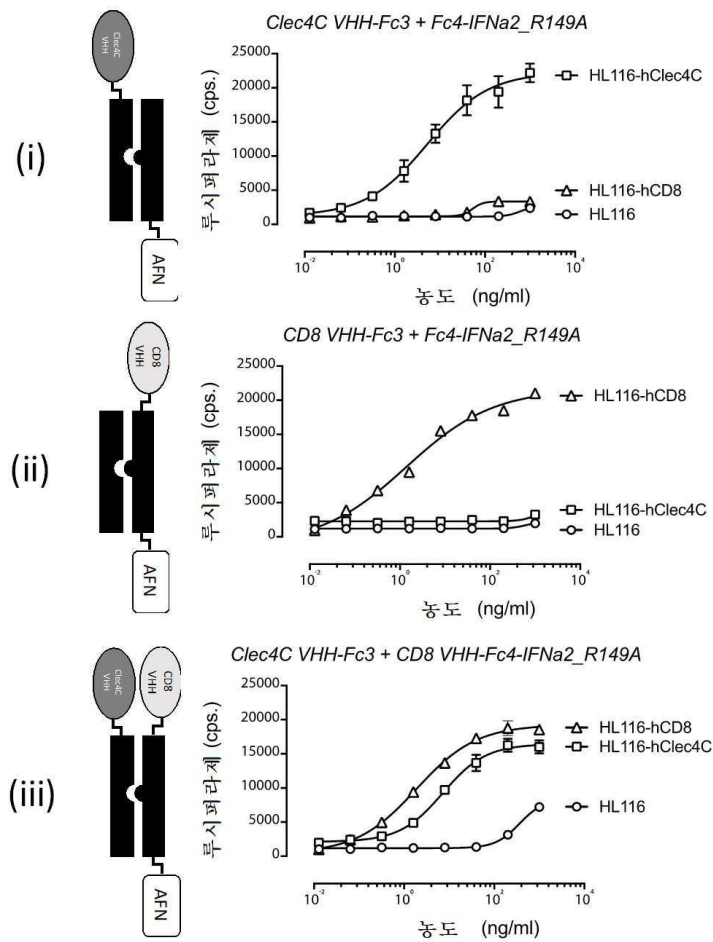
도면47



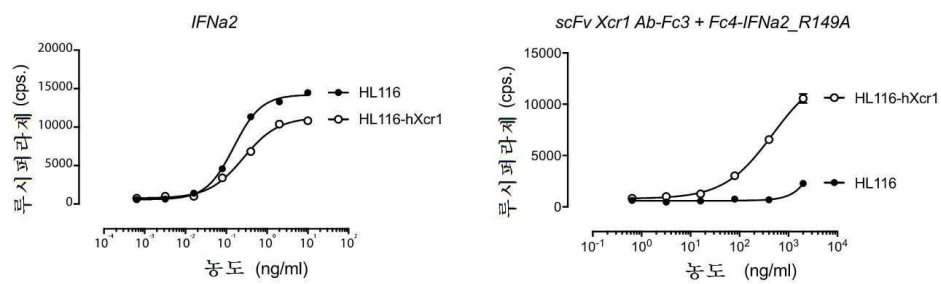
도면48



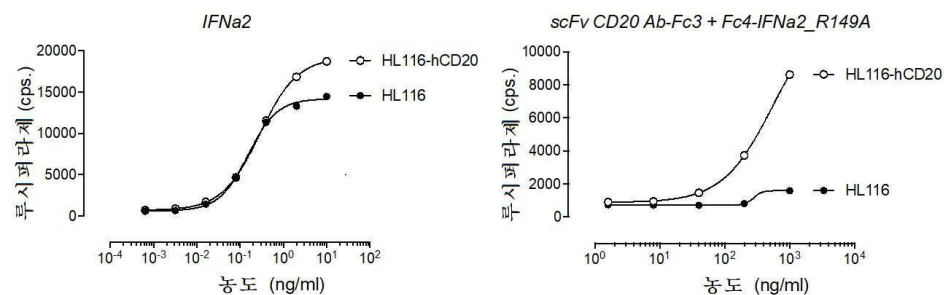
도면49



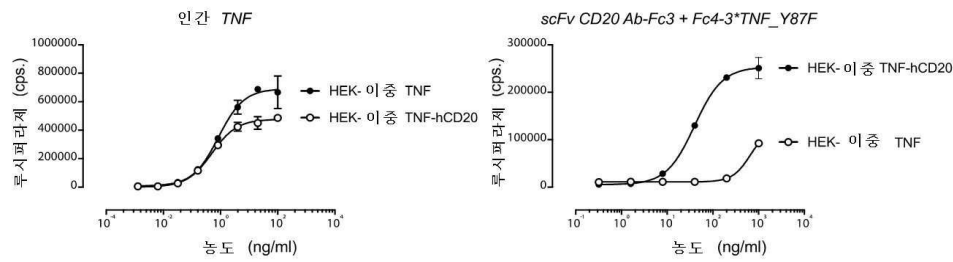
도면50



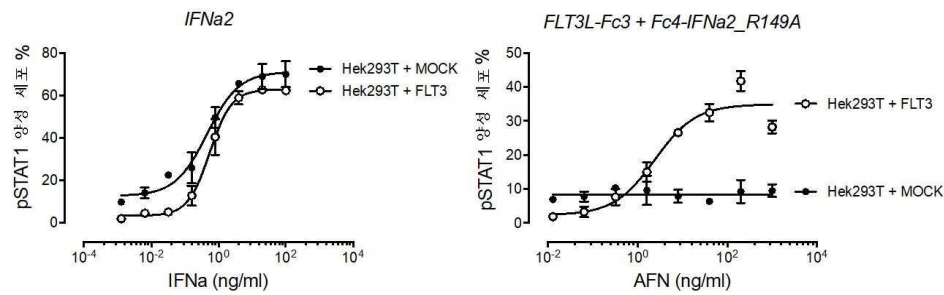
도면51



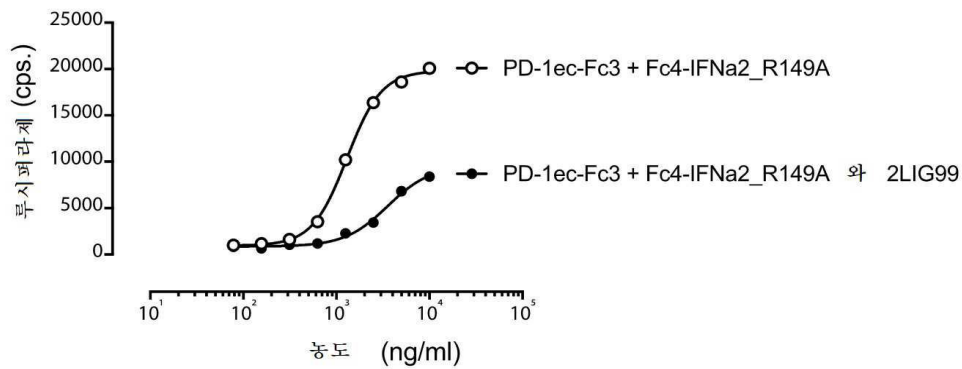
도면52



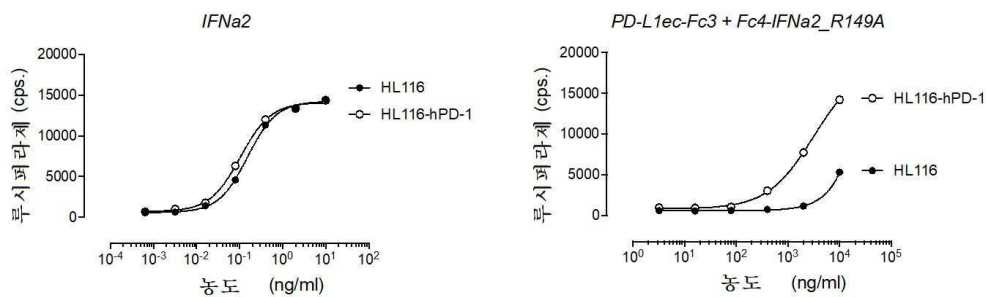
도면53



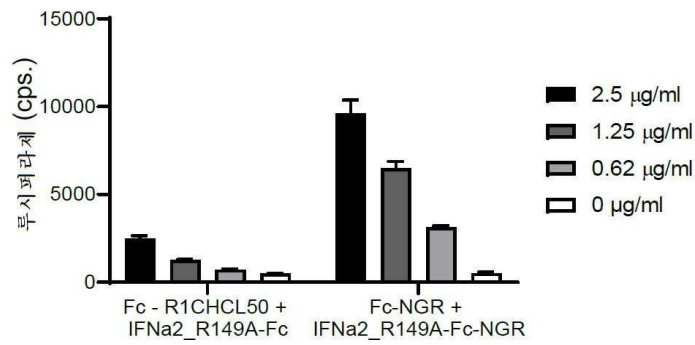
도면54



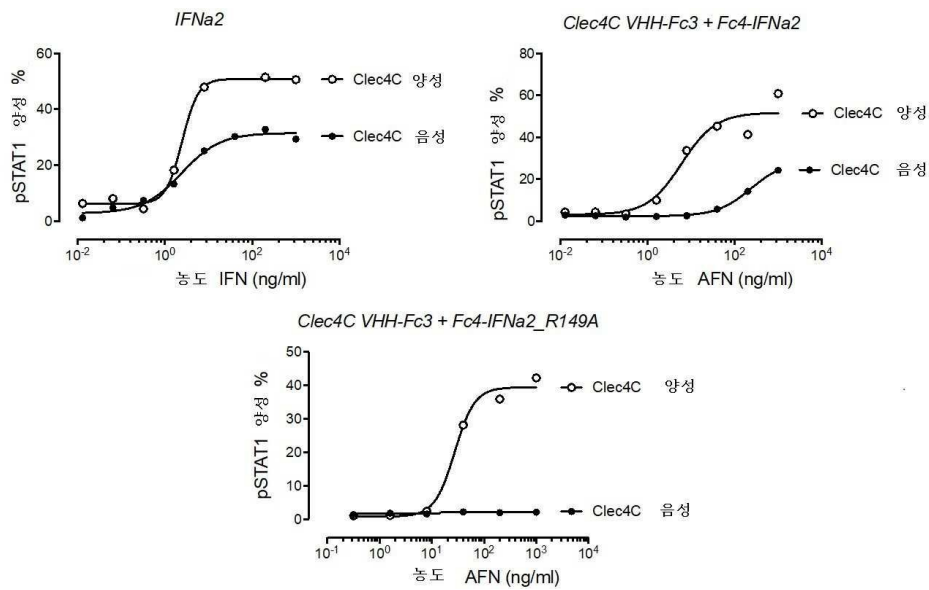
도면55



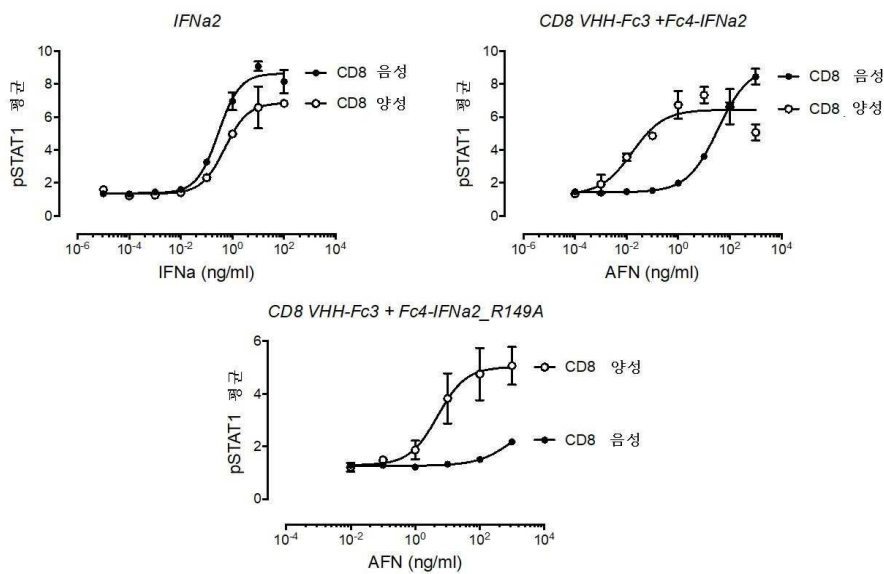
도면56



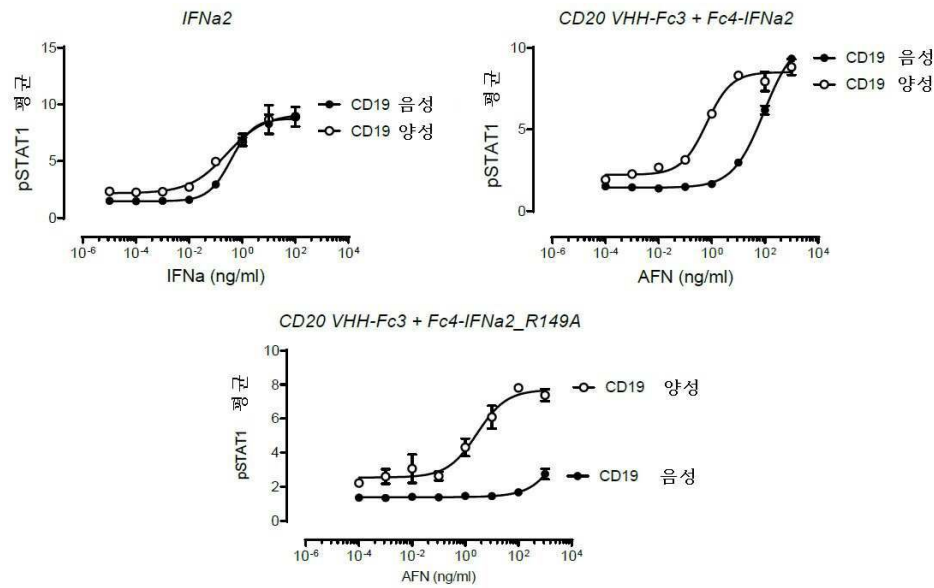
도면57



도면58



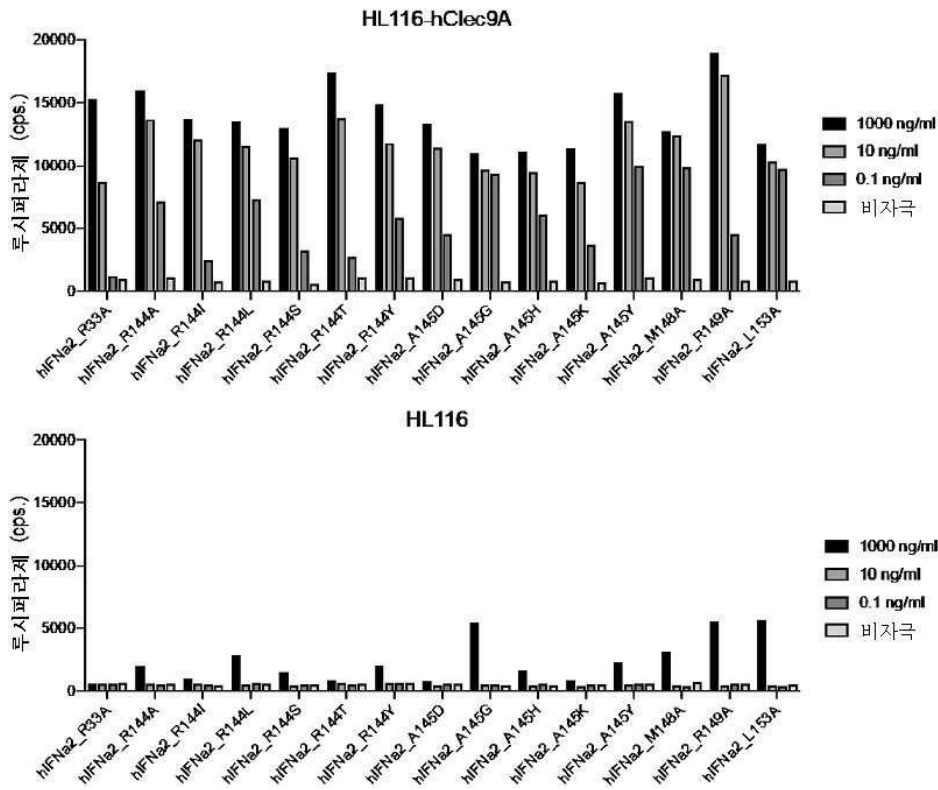
도면59



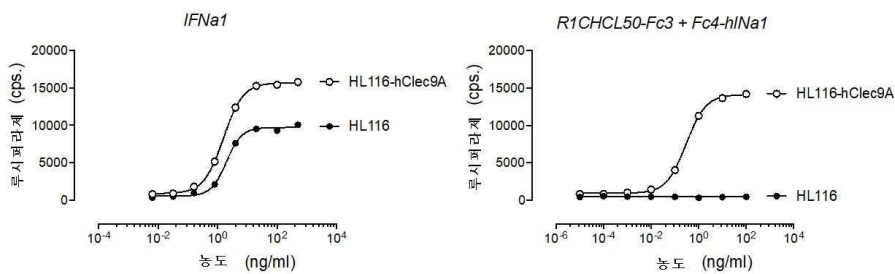
도면60

30-LKDRHDFGFP-//VVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE-165:	야생형	IFNa2
30-...A.....-//.....-165:	P-1838:	Fc4-hIFNa2_R33A
30-.....-//.....A.....-165:	P-1839:	Fc4-hIFNa2_R144A
30-.....-//.....I.....-165:	P-1840:	Fc4-hIFNa2_R144I
30-.....-//.....L.....-165:	P-1841:	Fc4-hIFNa2_R144L
30-.....-//.....S.....-165:	P-1842:	Fc4-hIFNa2_R144S
30-.....-//.....T.....-165:	P-1843:	Fc4-hIFNa2_R144T
30-.....-//.....Y.....-165:	P-1844:	Fc4-hIFNa2_R144Y
30-.....-//.....D.....-165:	P-1845:	Fc4-hIFNa2_A145D
30-.....-//.....G.....-165:	P-1846:	Fc4-hIFNa2_A145G
30-.....-//.....H.....-165:	P-1847:	Fc4-hIFNa2_A145H
30-.....-//.....K.....-165:	P-1848:	Fc4-hIFNa2_A145K
30-.....-//.....Y.....-165:	P-1849:	Fc4-hIFNa2_A145Y
30-.....-//.....A.....-165:	P-1850:	Fc4-hIFNa2_M148A
30-.....-//.....A.....-165:	P-1414:	Fc4-hIFNa2_R149A
30-.....-//.....A.....-165:	P-1851:	Fc4-hIFNa2_L153A

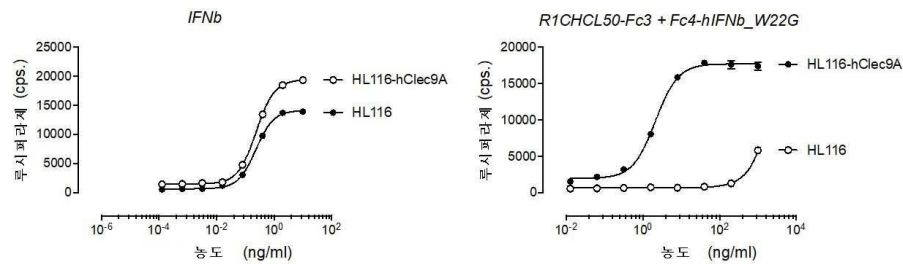
도면61



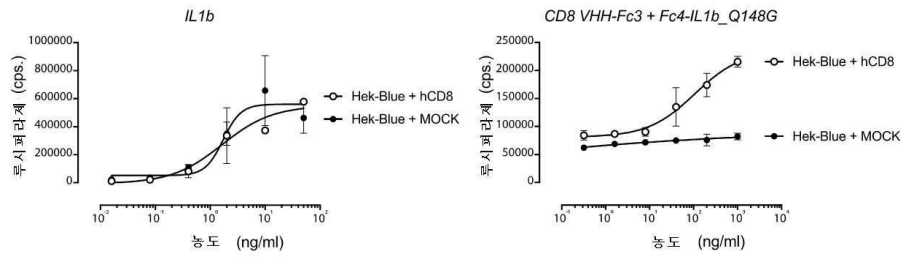
도면62



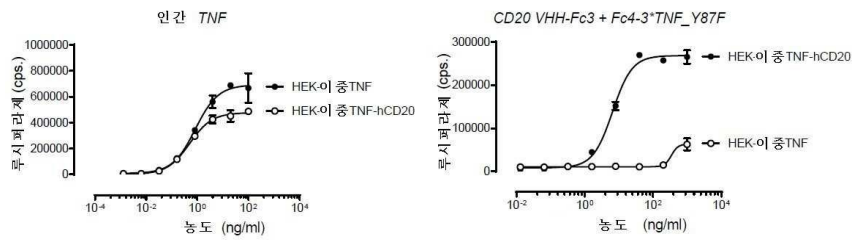
도면63



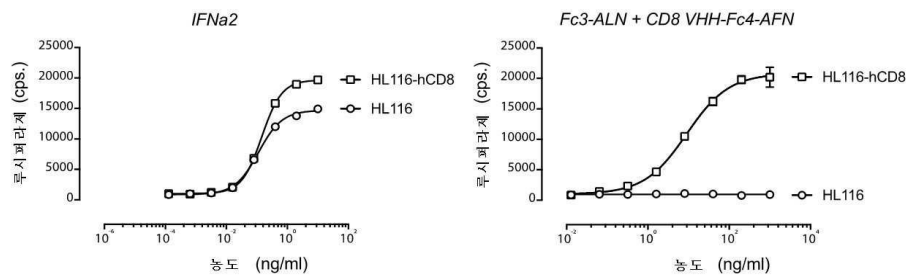
도면64



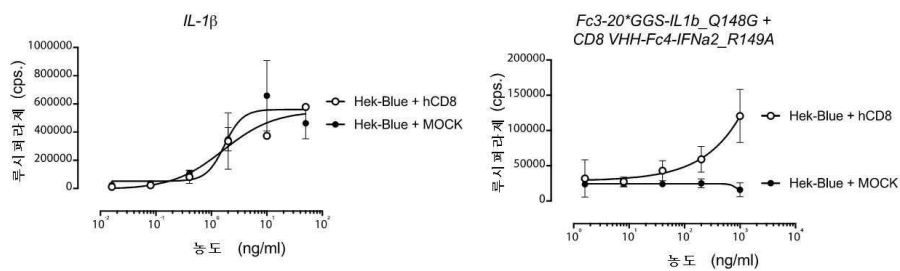
도면65



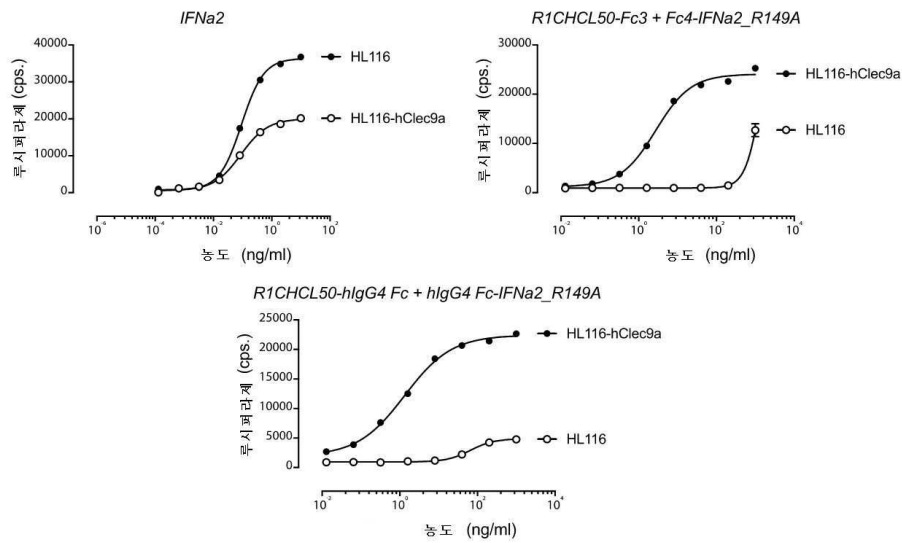
도면66



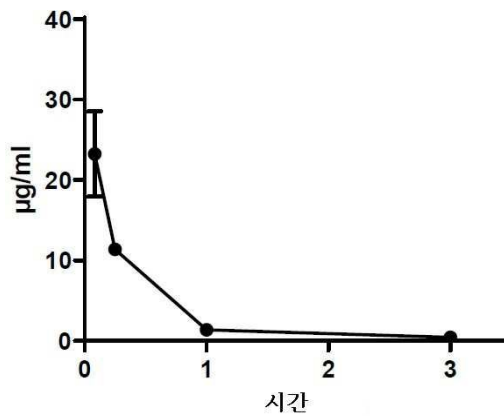
도면67



도면68



도면69



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Orionis Biosciences LLC

<120> BI-FUNCTIONAL PROTEINS AND CONSTRUCTION THEREOF

<130> WO/2019/191519

<140> PCT/US2019/024714

<141> 2019-10-03

<150> US 62/649,238

<151> 2018-03-28

<150> US 62/649,248

<151> 2018-03-28

<150> US 62/649,264

<151> 2018-03-28

<160> 1570

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (IFN-alpha2a)

<400> 1

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

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

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

130	135	140
Ala	Glu	Ile
Met	Arg	Ser
Phe	Ser	Leu
Ser	Thr	Asn
Leu	Gln	Glu
Ser		
145	150	155
Leu	Arg	Ser
Lys	Glu	
165		

<210> 2

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (IFN-alpha2b)

<400> 2

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu

165

<210> 3

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human IFN-beta

<400> 3

```

Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe Gln
1           5           10          15
Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys Leu
          20          25          30
Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu Gln

          35          40          45
Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu Gln
          50          55          60
Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Ser Thr Gly Trp Asn
65          70          75          80
Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His Gln Ile Asn
          85          90          95
His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu Lys Glu Asp Phe Thr

          100          105          110
Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly Arg
          115          120          125
Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp Thr
          130          135          140
Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg Leu
145          150          155          160
Thr Gly Tyr Leu Arg Asn
          165

```

<210> 4

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (consensus interferon)

<400> 4

```

Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu
1           5           10          15
Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys

```

20 25 30
 Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln
 35 40 45

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

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

<210> 5

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (consensus interferon)

<400> 5

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

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Ser

65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 6

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (IFN-CON2)

<400> 6

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Ser

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

130 135 140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu
145 150 155 160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 7

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (IFN-CON3)

<400> 7

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Ser

65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

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

 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165
 <210> 8
 <211> 167
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (consensus variant)
 <400> 8
 Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu
 1 5 10 15
 Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys
 20 25 30

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

 Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu
 100 105 110
 Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 115 120 125
 Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val

130 135 140
 Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
 145 150 155 160

 Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165
 <210> 9
 <211> 167
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (consensus interferon variant)
 <400> 9
 Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu
 1 5 10 15
 Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys
 20 25 30
 Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln

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

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

165

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (consensus interferon variant)

<400> 10

Glu Glu Phe Gly Asn Gln

1 5

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (consensus interferon variant)

<400> 11

Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln

1 5

<210> 12

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type amino acid sequence of VEGF165)

<400> 12

Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys

1 5 10 15

Phe Met Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu

20 25 30

Val Asp Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys

35 40 45

Pro Ser Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu

50 55 60

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

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

Val	Gln	Asp	Pro	Gln	Thr	Cys	Lys	Cys	Ser	Cys	Lys	Asn	Thr	Asp	Ser	
						130	135			140						
Arg	Cys	Lys	Ala	Arg	Gln	Leu	Glu	Leu	Asn	Glu	Arg	Thr	Cys	Arg	Cys	
145						150			155						160	
Asp Lys Pro Arg Arg																
165																

<210> 13

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type amino acid sequence of VEGF165b)

<400> 13

Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys

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

65 70 75 80
Met Arg Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe
 85 90 95
Leu Gln His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg

100 105 110
Gln Glu Asn Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys His Leu Phe
115 120 125
Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser

130 135 140
Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys Arg Ser
145 150 155 160
Leu Thr Arg Lys Asp
165

<210> 14

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type TNF-alpha)

<400> 14

Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val
1 5 10 15
Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg

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

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

130 135 140
Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu

145 150 155
<210> 15
<211> 171
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (wild type TNF-beta)
<400> 15
Leu Pro Gly Val Gly Leu Thr Pro Ser Ala Ala Gln Thr Ala Arg Gln
1 5 10 15
His Pro Lys Met His Leu Ala His Ser Asn Leu Lys Pro Ala Ala His
20 25 30
Leu Ile Gly Asp Pro Ser Lys Gln Asn Ser Leu Leu Trp Arg Ala Asn
35 40 45
Thr Asp Arg Ala Phe Leu Gln Asp Gly Phe Ser Leu Ser Asn Asn Ser
50 55 60
Leu Leu Val Pro Thr Ser Gly Ile Tyr Phe Val Tyr Ser Gln Val Val
65 70 75 80
Phe Ser Gly Lys Ala Tyr Ser Pro Lys Ala Thr Ser Ser Pro Leu Tyr
85 90 95
Leu Ala His Glu Val Gln Leu Phe Ser Ser Gln Tyr Pro Phe His Val
100 105 110
Pro Leu Leu Ser Ser Gln Lys Met Val Tyr Pro Gly Leu Gln Glu Pro
115 120 125
Trp Leu His Ser Met Tyr His Gly Ala Ala Phe Gln Leu Thr Gln Gly
130 135 140
Asp Gln Leu Ser Thr His Thr Asp Gly Ile Pro His Leu Val Leu Ser
145 150 155 160
Pro Ser Thr Val Phe Phe Gly Ala Phe Ala Leu
165 170

<210> 16

<211> 281

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type TRAIL)

<400> 16

Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys

1 5 10 15

Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala

20 25 30

Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys

35 40 45

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

50 55 60

Trp Asp Pro Asn Asp Glu Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val

65 70 75 80

Lys Trp Gln Leu Arg Gln Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser

85 90 95

Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly

145 150 155 160

His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile

165 170 175

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

180 185 190

Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln

195 200 205

Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
 210 215 220
 Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
 225 230 235 240

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

<210> 17

<211> 153

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type IL-1beta)

<400> 17

Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys

1 5 10 15
 Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln
 20 25 30
 Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln
 35 40 45
 Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu
 50 55 60
 Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu
 85 90 95
 Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe
 100 105 110
 Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu
 115 120 125

Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr

130 135 140

Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser

145 150

<210> 18

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type IL-2)

<400> 18

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 19

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type IL-4)

<400> 19

His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile Lys Thr Leu Asn Ser
1 5 10 15

Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu Thr Val Thr Asp Ile
20 25 30

Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala
35 40 45

Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His Glu Lys Asp Thr Arg
50 55 60

Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg His Lys Gln Leu Ile
65 70 75 80

Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp Gly Leu Ala Gly Leu
85 90 95

Asn Ser Cys Pro Val Lys Glu Ala Asn Gln Ser Thr Leu Glu Asn Phe
100 105 110

Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys Tyr Ser Lys Cys Ser
115 120 125

Ser

<210> 20

<211> 185

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type IL-6)

<400> 20

Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His
1 5 10 15

Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr
20 25 30

Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser
35 40 45

Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn
50 55 60

Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn
65 70 75 80

Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu
85 90 95

Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln
100 105 110

Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln
115 120 125

Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr
130 135 140

Asn Ala Ser Leu Thr Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln
145 150 155 160

Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met
180 185

<210> 21

<211> 114

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type IL-13)

<400> 21

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

Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly
20 25 30

Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala
35 40 45

Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr

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

<210> 22

<211> 194

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type IL-18)

<400> 22

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

50 55 60
Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg
65 70 75 80
Thr Ile Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met
85 90 95
Ala Val Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys
100 105 110
Glu Asn Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile
115 120 125
Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly

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

180 185 190
Asp Leu

<210> 23

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type IL-33)

<400> 23

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

35 40 45
Ser Gly Leu Met Ile Lys Lys Glu Ala Cys Tyr Phe Arg Arg Glu Thr
50 55 60
Thr Lys Arg Pro Ser Leu Lys Thr Gly Arg Lys His Lys Arg His Leu
65 70 75 80
Val Leu Ala Ala Cys Gln Gln Gln Ser Thr Val Glu Cys Phe Ala Phe
85 90 95
Gly Ile Ser Gly Val Gln Lys Tyr Thr Arg Ala Leu His Asp Ser Ser

100 105 110
Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser Thr
115 120 125
Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr Glu

130 135 140
 Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys Val Leu
 145 150 155 160
 Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly Asp Gly

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

 225 230 235 240
 Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser Glu
 245 250 255
 Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr
 260 265 270

 <210> 24
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> human EPO (the first 27 amino acids are the signal peptide)
 <400> 24
 Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Leu Ser Leu

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

Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg

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

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

<210> 25
<211> 166
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> mature form of human EPO
<400> 25

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

Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp

50

55

60

Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu

65

70

75

80

Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp

85

90

95

Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu

100

105

110

Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala

115

120

125

Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val

130

135

140

Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala

145

150

155

160

Cys Arg Thr Gly Asp Arg

165

<210> 26

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human Clec9A

<400> 26

Met His Glu Glu Glu Ile Tyr Thr Ser Leu Gln Trp Asp Ser Pro Ala

1

5

10

15

Pro Asp Thr Tyr Gln Lys Cys Leu Ser Ser Asn Lys Cys Ser Gly Ala

20

25

30

Cys Cys Leu Val Met Val Ile Ser Cys Val Phe Cys Met Gly Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Ala Met Gln Gln Gln Glu Lys Leu Ile Gln Gln Glu Arg Ala Leu Leu

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

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

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

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 27

Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Val Met Gly

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 28

Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Val Met Gly

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 29

Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ile Met Gly

1 5 10

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 30

Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ile Met Gly

1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 31

Val Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 32

Gly Ser Ile Phe Ser Leu Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 33

Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr Asp Met Ala

1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 34

Gly Arg Thr Phe Thr Thr Ser Leu Met Gln

1 5 10

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 35

Glu Arg Asn Leu Arg Ile Tyr Asp Met Ala

1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 36

Glu Arg Asn Leu Arg Ser Tyr Asp Met Ala

1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 37

Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr His Met Gly

1 5 10

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 38

Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr His Met Gly

1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 39

Gly Leu Thr Phe Ser Arg Tyr His Met Gly

1 5 10

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 40

Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr Tyr Ile Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 41

Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Thr Gly

1 5 10

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 42

Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr His Met Gly

1 5 10

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 43

Gly Arg Thr Ser Ser Pro Tyr Val Thr Gly

1 5 10

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 44

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Val Met Ser

1 5 10

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 45

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Val Met Thr

1 5 10

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 46

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Leu Met Ser

1 5 10

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 47

Gly Arg Ile Ser Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 48

Gly Ser Ile Thr Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 49

Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 50

Gly Ser Ser Asp Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 51

Gly Ser Val Phe Ser Ile Asn Ala Trp Gly

1 5 10

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 52

Gly Ser Ile Leu Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 53

Val Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 54

Gly Arg Val Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 55

Val Asn Ile Asp Thr Leu Asn Ser Met Ala

1 5 10

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 56

Gly Gly Ile Ser Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 57

Gly Ser Met His Ser Val Asn Ser Met Ala

1 5 10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 58

Gly Asp Ile Ser Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 59

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asp Ala Met Gly

1 5 10

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 60

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 61

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Ala Ala Met Gly

1 5 10

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 62

Gly Asn Ile Ala Ser Ile Thr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 63

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 64

Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 65

Val Ser Ile Phe Arg Ser Tyr Phe Met Gly

1 5 10

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 66

Gly Ser Ile Val Ser Ile Asn Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 67

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 68

Arg Ser Phe Ser Ser Phe Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 69

Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 70

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 70

Gly Thr Ser Phe Ser Ile Asn Gly Met Ala

1 5 10

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 71

Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 72

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 73

Gly Arg Ile Phe Asp Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 74

Gly Thr Leu Phe Ser Ile Asn Gly Met Ala

1 5 10

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 75

Gly Ser Ile Asp Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 76

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 76

Gly Arg Ala Phe Ser Thr Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 77

Gly Ser Ile Ile Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 78

Arg Asn Phe Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 79

Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 80

Gly Ser Ile Val Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 81

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 82

Gly Ser Ile Ile Gly Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 83

Gly Arg Thr Phe Pro Gly Tyr Val Met Ala

1 5 10

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 84

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 85

Gly Arg Thr Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 86

Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 87

Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 88

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 89

Gly Ser Ile Phe Ser Phe Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 90

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 91

Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ala

1 5 10

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 92

Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 93

Val Asn Ile Gly Ser Leu Asn Ser Met Val

1 5 10

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 94

Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr Ala Val Gly

1 5 10

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 95

Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 96

Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 97

Gly Ser Val Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 98

Gly Ser Ile Phe Glu Ile Asn Ser Ile Gly

1 5 10

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 99

Gly Ser Ile Phe Asn Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 100

Val Asn Ile Gly Thr Leu Asn Ser Met Ala

1 5 10

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 101

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 102

Gly Arg Ile Gly Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 103

Gly Ser Ile Phe Ser Phe Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 104

Gly Arg Ile Ser Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 105

Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 106

Gly Arg Ile Gly Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 107

Arg Ser Phe Phe Ser Phe Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 108

Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 109

Gly Ile Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 110

Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 111

Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 112

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ala

1 5 10

<210> 113

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 113

Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Trp Leu Lys Asp

1 5 10 15

<210> 114

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 114

Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr Gly

1 5 10 15

<210> 115

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 115

Arg Ile Thr Asn Ile Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 116

Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly

1 5 10 15

<210> 117

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 117

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Val Val Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 118

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 119

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 119

His Ile Thr Ser Asp Gly Arg Ile Val Tyr Ala Asp Pro Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 120

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 120

Arg Ile Ser Gly Ser Gly Asp Arg Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 121

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 121

Ser Ile Thr Trp Ser Thr Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 122

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 122

Val Ile Ser Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 123

Val Ile Thr Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 124

Gln Ile Thr Trp Ser Asp Ala Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 125

Gln Ile Thr Trp Ser Asp Thr Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 126

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 126

Gln Ile Thr Trp Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 127

Gln Ile Arg Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 128

Gln Ile Ser Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 129

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 129

Thr Val Ser Trp Gly Gly Val Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 130

Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 131

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 131

Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Gly Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 132

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 132

His Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 133

His Ile Gly Ser Gly Gly Gly His Ala Thr Tyr Thr Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 134

Thr Ile Gly Ser Gly Gly Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 135

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 135

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 136

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 136

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 137

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

1 5 10 15

<210> 138

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 138

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Ser Thr Tyr Ile Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 139

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 139

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala Tyr Ala Pro Ser Val Asn Gly

1 5 10 15

<210> 140

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 140

Ala Ile Thr Asn Asp Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 141

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 141

Ala Val Thr Val Gly Gly Arg Tyr Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Asn

1 5 10 15

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 142

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

1 5 10 15

<210> 143

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 143

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

1 5 10 15

<210> 144

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 144

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Val Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 145

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 145

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Pro Ser Val Asn Gly

1 5 10 15

<210> 146

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 146

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 147

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 147

Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 148

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 148

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 149

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 149

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Arg Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 150

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 150

Ala Ile Thr Ser Ala Ser Ala Ser Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 151

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 151

Cys Ile Ser Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Asp Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 152

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 152

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Val Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 153

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 153

Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 154

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 154

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

1 5 10 15

<210> 155

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 155

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 156

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 156

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Gly Ile Ala Val Asn Gly

1 5 10 15

<210> 157

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 157

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Ser Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 158

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 158

Gly Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 159

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 159

Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 160

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 160

Ala Ile Thr Asp Gln Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 161

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 161

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

1 5 10 15

<210> 162

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 162

Gly Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 163

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 163

Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 164

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 164

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

1 5 10 15

<210> 165

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 165

Ala Ile Thr Val Asp Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys His

1 5 10 15

<210> 166

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 166

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

1 5 10 15

<210> 167

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 167

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

1 5 10 15

<210> 168

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 168

Ala Ile Thr Asp Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 169

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 169

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

1 5 10 15

<210> 170

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 170

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 171

Ala Ile Asn Trp Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 172

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 172

Ala Ile Thr Asp Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 173

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 173

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Ser Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 174

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 174

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Arg Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 175

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 175

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 176

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 176

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 177

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 177

Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 178

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 178

Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 179

<400> 179

000

<210> 180

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 180

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 181

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 181

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

1 5 10 15

<210> 182

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 182

Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ser Asn Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 183

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 183

Ala Ile Thr Gly Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 184

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 184

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

1 5 10 15

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 185

Ala Ile Thr Thr Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Glu Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 186

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 186

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

1 5 10 15

<210> 187

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 187

Ala Ile Thr Val Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 188

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 188

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

1 5 10 15

<210> 189

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 189

Ala Ile Thr Ser Gln Gly Arg Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 190

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 191

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 191

Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Asn

1 5 10 15

<210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 192

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 193

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 193

Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ser Asn Ala Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 194
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 194
 Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 195
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>

> Synthetic Sequence
 <400> 195
 Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Gly Thr Ser Val Met Gly
 1 5 10 15

<210> 196
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence

<400> 196
 Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 197
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 197

Ala Ile Thr Asn Xaa Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 198

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 198

Ala Ile Trp Trp Ala Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ala Asn Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 199

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 199

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 200

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 200

Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 201

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 201

Val Ala Leu Ser Ala Glu Tyr

1 5

<210> 202

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 202

Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr

1 5

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 203

Val Gly Leu Lys Ala Glu Tyr

1 5

<210> 204

<211>

13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 204

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

1 5 10

<210> 205

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 205

Tyr Ile Arg Gly Glu Asp Tyr

1 5

<210> 206

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 206

Lys His Tyr Ala Ser Asn Tyr

1 5

<210> 207

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 207

Gln Asp Phe Gly Ser Pro Ser Phe

1 5

<210> 208

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 208

Gln Asp Phe Arg Ser Pro Asp Phe

1 5

<210> 209

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 209

Gln Ile Phe Gly Ser Pro Asn Phe

1 5

<210> 210

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 210

Leu Ala Ile His Gly Asp Tyr

1 5

<210> 211

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 211

Asn Gln Ile Arg Gln Trp Pro

1 5

<210> 212

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 212

Asn Ser Ile Arg Gln Trp Pro

1 5

<210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 213

Asn Ala Ile Arg Gln Trp Pro

1 5
 <210> 214
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 214
 Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr

1 5
 <210> 215
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 215
 Asn Thr Phe Gly Asn Val Tyr

1 5
 <210> 216
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 216
 Phe Thr Arg Arg Asp Asp Tyr

1 5
 <210> 217
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 217
 Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp

1 5
 <210> 218

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 218

Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr

1 5

<210> 219

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 219

Trp Asn Arg Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 220

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 220

Lys Pro Thr Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 221

Phe Thr Arg Asp Lys Asp Tyr

1 5

<210> 222

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 222

Trp Asp Arg Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 223

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 223

Phe Thr Arg Thr Asp Asp Tyr

1 5

<210> 224

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 224

Tyr Asp Arg Ser Ser Thr Pro Tyr

1 5

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 225

Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr

1 5

<210> 226

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 226

Leu Asn Ser Ala Thr Thr Tyr

1 5

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 227

Tyr Thr Arg Asp Glu Asp Tyr

1 5

<210> 228

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 228

Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr

1 5

<210> 229

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 229

Lys Trp Tyr Asp Pro Leu Val Ile Glu Tyr Tyr Asp Asn

1 5 10

<210> 230

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 230

Lys Ala Asp His Asn Asp Tyr

1 5

<210> 231

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 231

Phe Arg Ser Gly Ala Asp Asp Tyr

1 5

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 232

Glu Val Pro Ser Thr Tyr Ser Cys Ser Gly Phe Arg Glu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 233

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 233

Phe Ala Ala Ser Gly Met Glu Tyr

1 5

<210> 234

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 234

Trp Thr Thr Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 235

Phe Ala Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr

1 5

<210> 236

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 236

Phe Ser Pro Thr Gly Asp Tyr

1 5

<210> 237

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 237

Lys Pro Thr Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 238

<211> 13

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 238

Lys Ala Ser Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Glu Asp Tyr

1 5 10

<210> 239

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 239

Ser Thr Pro Arg Gly Asp Ser Tyr

1 5

<210> 240

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 240

Glu Ala Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Glu Arg Ser

1 5 10 15

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 241

Trp Asp Arg Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 242

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 242

Phe Thr Arg Ser Asp Asp Tyr

1 5

<210> 243

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 243

Ser Thr Pro Arg Gly Asp Ser Tyr

1 5

<210> 244

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 244

Phe Thr Arg Asp Thr Asp Tyr

1 5

<210> 245

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 245

Trp Thr Thr Leu Gly Thr Phe

1 5

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 246

Trp Val Arg Asp Gly Gln Gln Tyr

1 5

<210> 247

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 247

Lys Ala Ile Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Glu Asp Tyr

1 5 10

<210> 248

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 248

Lys Ala Ala Ala Thr His Leu Ser Thr Val Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 249

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 249

Phe Gly Arg Phe Asp Asp Tyr

1 5

<210> 250

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 250

Trp Gly Val Lys Thr Gly Pro Glu Ser Gly Ser Gly Thr Leu

1 5 10

<210> 251

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 251

Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr

1 5

<210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 252

Arg Leu Thr Thr Glu Tyr Asp Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 253

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 253

Phe Thr Arg Gly Asn Asp Tyr

1 5

<210> 254

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 254

Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp

1 5

<210> 255

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 255

Phe Ser Pro Thr Asp Asp Phe

1 5

<210> 256

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 256

Lys Ala Ile Pro Ile Tyr Gly Ser Thr Ala Glu Asp Tyr

1 5 10

<210> 257

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 257

Phe Ser Leu Thr Asp Asp Tyr

1 5

<210> 258

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 258

Trp Thr Arg Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 259

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 259

Phe Thr Arg Asp Glu Asp Phe

1 5

<210> 260

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 260

Glu Val Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Ala

1 5 10

<210> 261

<400> 261

000

<210> 262

<400> 262

000

<210> 263

<400> 263

000

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400> 265

000

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 267

Pro Gly Trp Asp Tyr

1 5

<

<210> 268

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 268

Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Ala Tyr

1 5

<210> 269

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 269

Ala Ser Ser Val Leu Ser Gly Thr Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 270

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 270

Phe Ala Ala Asp Gly Met Glu Tyr

1 5

<210> 271

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 271

Lys Ala Ala Ala Ser Tyr Val Ser Thr Val Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 272

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 272

Thr Ala Lys Asp Asp Tyr

1 5

<210> 273

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 273

Phe Thr Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr

1 5

<210> 274

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 274

Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr

1 5

<210> 275

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 275

Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Pro Tyr

1 5

<210> 276

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 276

Trp Ala Arg Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 277

Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr

1 5

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 278

Trp Thr Lys Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 279

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 279

Phe Thr Arg Thr Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 280

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 280

Ala Ser Ser Ile Leu Ser Gly Thr Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 281

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 281

Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr

1 5

<210> 282

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 282

Lys Pro Ala Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 283

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 283

Phe Ala Ala Asp Gly Met Glu Tyr

1 5

<210> 284

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 284

Phe Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 285

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 285

Ala Ser Ser Val Leu Ser Gly Thr Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 286

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 286

Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr

1 5

<210> 287

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 287

Glu Ala Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Glu Arg Ser

1 5 10 15

<210> 288

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL8)

<400> 288

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn
20 25 30

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

Leu Val Ala Leu Ser Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 289

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R1CHCL50)

<400> 289

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
20 25 30

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

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 290

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R1CHCL21)

<400> 290

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Arg Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Ile Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Ile Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 291

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL87)

<400> 291

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Gly Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 292

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL24)

<400> 292

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ser Asp Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Val Val Tyr Ser Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Gly Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

Gln Ile Ala Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

65 70 75 80

 85 90 95

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

100 105 110

Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 293

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL38)

<400> 293

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Lys

Ala Tyr Ile Arg Gly Glu Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

	100	105	110
Val Ser Ser			

115

<210> 294

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R1CHCL16)

<400> 294

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Leu Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala His Ile Thr Ser Asp Gly Arg Ile Val Tyr Ala Asp Pro Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys His Tyr Ala Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 295

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL10)

<400> 295

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gly Ser Gly Asp Arg Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

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

85 90 95
 Gln Ile Gln Asp Phe Gly Ser Pro Ser Phe Ser Gly Gln Gly Thr Gln
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 296

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R1CHCL34)

<400> 296

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Gln Ile Gln Asp Phe Arg Ser Pro Asp Phe Trp Ser Gln Gly Thr Gln
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 297

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R1CHCL82)

<400> 297

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Gly Ser Gly Asp Arg Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Asn Cys

85 90 95

Gln Thr Gln Ile Phe Gly Ser Pro Asn Phe Ser Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 298

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL3)

<400> 298

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Thr Ser

20 25 30

Leu Met Gln Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

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

85 90 95
Arg Val Leu Ala Ile His Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 299

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL69)

<400> 299

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Asn Leu Arg Ile Tyr

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

85 90 95
Asn Val Asn Gln Ile Arg Gln Trp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser

115

<210> 300

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R1CHCL56)

<400> 300

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Asn Leu Arg Ile Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Tyr Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys

85 90 95

Asn Val Asn Ser Ile Arg Gln Trp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 301

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL32)

<400> 301

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Glu Arg Asn Leu Arg Ser Tyr

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

85 90 95
 Asn Val Asn Ala Ile Arg Gln Trp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 302

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL49)

<400> 302

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr

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

85 90 95
 Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 303
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL53)
<400> 303
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Gln Ile Thr Trp Ser Asp Thr Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Ile Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95
Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 304
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL22)
<400> 304
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gln Ile Thr Trp Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 305

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL25)

<400> 305

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Met Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 306

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL18)

<400> 306

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Tyr Thr Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
Ala Gln Ile Ser Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 307

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R1CHCL23)

<400> 307

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr

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

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

115

<210> 308

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R1CHCL27)

<400> 308

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Ser Pro Tyr

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

Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Asn

85

90

95

Val Asn Thr Phe Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser

115

<210> 309

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL13)

<400> 309

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Ala Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

Leu Leu Met Asp Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

100

105

110

<210> 310

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL14)

<400> 310

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

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

 85 90 95
 Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 311

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL42)

<400> 311

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

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

85 90 95
 Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 312

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL41)

<400> 312

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

20 25 30
 Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ala His Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60
 Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 313

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL94)

<400> 313

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

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

85 90 95
Glu Phe Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 314

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R2CHCL27)

<400> 314

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

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

85 90 95
Glu Thr Val Ile Lys Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 315

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 7)

<400> 315

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Arg Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Ile Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 316

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 9)

<400> 316

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Thr Ser Ile Asn

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

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Ala
85 90 95
Ala Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125
His His His His His His
130

<210> 317

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 26)

<400> 317

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

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

85 90 95
 Ile Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
 115 120 125

Ser His His His His His His
 130 135

<210> 318

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 27)

<400> 318

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ser Asp Ser Ile Asn

20 25 30
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45
 Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Ser Thr Tyr Ile Asp Ser Ala Lys

50 55 60
 Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95
 Ile Trp Asn Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125
 Ser His His His His His His

130 135
 <210> 319

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 28)

<400> 319

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

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

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140

<210> 320

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 30)

<400> 320

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Leu Ser Ile Asn

20 25 30
Ser Met Gly Trp Tyr Arg Pro Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Ala Ile Thr Asn Asp Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys Lys

85 90 95
Ala Phe Thr Arg Asp Lys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125
His His His His His His

130
<210> 321

<400> 321
000

<210> 322
<400> 322

000
<210> 323

<400> 323
000

<210> 324
<400> 324

000
<210> 325

<400> 325
000

<210> 326
<400> 326

000

<210> 327
 <400> 327
 000
 <210> 328
 <400> 328
 000
 <210
 > 329
 <400> 329
 000
 <210> 330
 <400> 330
 000
 <210> 331
 <400> 331
 000
 <210> 332
 <400> 332
 000
 <210> 333
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (1LEC 38)
 <220><221> misc_feature
 <222> (108)..(108)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 333
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Ser Ser Ile Asn
 20 25 30
 Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
 35 40 45

Ala Ala Val Thr Val Gly Gly Arg Tyr Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Gln Asn Thr Val His Leu
65 70 75 80

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

85 90 95
Ile Trp Asp Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Xaa Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 334

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 42)

<400> 334

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Val Phe Ser Ile Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys Lys
85 90 95

Ala Phe Thr Arg Thr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125

His His His His His His
130

<210> 335

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 51)

<400> 335

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
115 120 125
Ser His His His His His His
130 135

<210> 336

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 61)

<400> 336

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Val Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 337

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 62)

<400> 337

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

1 5 10 15

Phe Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met His Ser Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Pro Ser Val Asn
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ala Lys Asn Thr Ile His Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Leu Asn Ser Ala Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125
His His His His His His
130

<210> 338

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 63)

<400> 338

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

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

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 339

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 64)

<400> 339

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 340

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 70)

<400> 340

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

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

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

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ala Lys Trp Tyr Asp Pro Leu Val Ile Glu Tyr Tyr Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp
115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 341

<

211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 84)

<400> 341

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Ala
20 25 30

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

35 40 45
Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Arg Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

115 120 125
His His His His His His

130
<210> 342
<211> 137
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 88)
<400> 342

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

35 40 45
Ala Ala Ile Thr Ser Ala Ser Ala Ser Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Lys Gly Phe Arg Ser Gly Ala Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp

115 120 125
Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 343

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 91)

<400> 343

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu His Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Asp Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Val Pro Ser Thr Tyr Ser Cys Ser Gly Phe Arg Glu Asp
100 105 110

Tyr Lys Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr
115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 344

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 92)

<400> 344

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Val Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Phe Ala Ala Ser Gly Met Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 345

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (1LEC 94)

<400> 345

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Phe Arg Ser Tyr

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

85 90 95
Ile Trp Thr Thr Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
115 120 125
Ser His His His His His His
130 135

<210> 346

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 6)

<400> 346

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Val Lys Asn Thr Val Ser Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95
 Gly Phe Ala Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
 115 120 125

Gly Ser His His His His His His
 130 135

<210> 347

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 13)

<400> 347

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

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

100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 115 120 125
 His His His His His His
 130

<210> 348

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 16)

<400> 348

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Leu Ala Ser Arg Ser Phe Ser Ser Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Gly Ile Ala Val Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Pro Thr Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 349

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 20)

<400> 349

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

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

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

 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140
 <210> 350
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (2LEC 23)
 <400> 350
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Ser Phe Ser Ile Asn
 20 25 30
 Gly Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Gly Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Gly Gly Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95
Thr Ser Thr Pro Arg Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125
Ser His His His His His His

130 135

<210> 351

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 24)

<400> 351

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

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

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Gly Leu Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Ala Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Glu Arg
100 105 110

Ser Trp Tyr Gln Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
115 120 125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His
130 135 140

His

145

<210> 352

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 26)

<400> 352

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asp Gln Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Arg Asn Thr Leu His Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Trp Asp Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 353

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 38)

<400> 353

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Asp Ile Asn

20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95
Ala Phe Thr Arg Ser Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125
His His His His His His

130

<210> 354

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 48)

<400> 354

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Leu Phe Ser Ile Asn

20 25 30
Gly Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45
Gly Gly Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
 85 90 95
Thr Ser Thr Pro Arg Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
 100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
 115 120 125
Ser His His His His His His
 130 135

<210> 355

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 53)

<400> 355

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

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

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125
His His His His His His
130
<210> 356
<211> 134
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 54)
<400> 356
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Gln Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Thr Asn
20 25 30
Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Ser Gln Gly Arg Ile Thr Leu Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Phe Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ala Trp Thr Thr Leu Gly Thr Phe Gly Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125
His His His His His His
130
<210> 357
<211> 136
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 55)
<400> 357

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

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Val Ala Ser Gly Ser Ile Ile Ser Ile
20 25 30

Asn Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gln Arg Glu Leu
35 40 45

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

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

Leu His Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
115 120 125

Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 358

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 59)

<400> 358

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Arg Asn Phe Phe Ser Ile Asn
20 25 30

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

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

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

115 120 125
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140

<210> 359

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 60)

<400> 359

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn
 20 25 30

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

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

Ala Lys Ala Ala Ala Thr His Leu Ser Thr Val Ala Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125
Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140
<210> 360
<211> 136
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 61)
<400> 360
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ala
85 90 95
Cys Lys Ala Phe Gly Arg Phe Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
115 120 125
Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 361
<211> 141
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 62)

<400> 361

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Tyr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr

115 120 125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 362

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 63)

<400> 362

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ile Gly Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

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

85 90 95
 Ala Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 115 120 125
 His His His His His His

130
 <210> 363
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (2LEC 67)
 <400> 363
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

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

115 120 125
 Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135

<210> 364
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (2LEC 68)
 <400> 364

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

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

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 115 120 125
 His His His His His His
 130

<210> 365
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (2LEC 76)

<400> 365

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ile Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Ser Tyr Val Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Ala Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125

His His His His His His
130

<210> 366

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 83)

<400> 366

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Ile Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Arg Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

 Gln Met Asp Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
 85 90 95
 Gly Phe Ser Pro Thr Asp Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 115 120 125
 His His His His His His
 130
 <210> 367
 <211> 140
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 88)

<400> 367
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys

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

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 368

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 89)

<400> 368

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 369

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 90)

<400> 369

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

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

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

Ala Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Arg Asn Thr Val His Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
115 120 125

Ser His His His His His His
130 135

<210> 370

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 93)

<400> 370

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

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

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

Ala Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Asp Glu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 371

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (2LEC 95)

<400> 371

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Glu Tyr His Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Glu Val Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Ala

100 105 110
Ser Trp Tyr Pro Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala

115 120 125
Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His

130 135 140

His

145

<210> 372

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 4)

<400> 372

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn

20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95
Arg Pro Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

100 105 110
Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His

115 120 125

His His His His

130

<210> 373

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 6)

<400> 373

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Val Asn Ile Gly Ser Leu Asn

20 25 30

Ser Met Val Trp Tyr Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 374

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 9)

<400> 374

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Val Gly Trp Trp Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ser Asn Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ser Ser Val Leu Ser Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val
115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 375
<211> 135
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 11)
<400> 375

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Thr Gly Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

<210> 376

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 13)

<400> 376

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

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

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp
115 120 125
Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 377

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 15)

<400> 377

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Thr Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Glu Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Trp Thr Ala Lys Asp Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 378

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 22)

<400> 378

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Arg Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ile Gly Ser Ile Phe Glu Ile Asn
20 25 30
Ser Ile Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Asn Ser Val Gln
50 55 60
Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Asn Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95
Gly Phe Thr Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
115 120 125
Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 379

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 23)

<400> 379

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

Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ile Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
115 120 125

Ser His His His His His His
130 135

<210> 380

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 27)

<400> 380

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Asn Ile Gly Thr Leu Asn

20 25 30

Ser Met Ala Trp Tyr Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Thr Gly Gly Gly Gln Ile Thr Tyr Ala Asn Ser Val Arg
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
115 120 125

Ser His His His His His His
130 135

<210> 381
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (3LEC 30)
 <400> 381

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

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

Ser His His His His His His
 130 135

<210> 382
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (3LEC 36)
 <400> 382

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Gly Ser Ile Asn
20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Asp Leu
65 70 75 80

His Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125

His His His His His His
130

<210> 383
<211> 135
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 55)
<400> 383

Gln Val Gln Leu Gln 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 Ser Ile Phe Ser Phe Asn
20 25 30

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

Ala Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Arg Asn Thr Val His Leu
65 70 75 80

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

85

90

95

Ile Trp Thr Lys Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115

120

125

Ser His His His His His His

130

135

<210> 384

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 57)

<400> 384

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile Asn

20

25

30

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

35

40

45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

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

65

70

75

80

Gln Met Asp Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85

90

95

Ala Phe Thr Arg Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115

120

125

His His His His His His

130

<210> 385

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 61)

<400> 385

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Val Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ser Asn Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Ser Ser Ile Leu Ser Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 386

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 62)

<400> 386

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Gly Ser Ile Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Asp Leu

65 70 75 80

His Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Ile Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 387

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 66)

<400> 387

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Phe Phe Ser Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 388

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 69)

<400> 388

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Pro Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35				40				45							
Ala	Ala	Ile	Thr	Asn	Gly	Gly	Gln	Thr	Ala	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
50				55				60							
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Ser	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65				70				75				80			
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys
85				90				95							
Val	Phe	Ala	Ala	Asp	Gly	Met	Glu	Tyr	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gln	Val
100				105				110							
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Gly
115				120				125							

Ser His His His His His His

130 135

<210> 389

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 76)

<220><221> misc_feature

<222> (54)..(54)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 389

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Xaa Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Phe Gly Ser Gly Gly Gly Val Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

115 120 125

His His His His His

130

<210

> 390

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 82)

<400> 390

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Trp Trp Ala Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ala Asn Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Ser Ser Val Leu Ser Gly Thr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 391

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 89)

<400> 391

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125

His His His His His His
130

<210> 392

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC 94)

<400> 392

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Met Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Ala Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Glu Arg
100 105 110

Ser Trp Tyr Gln Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala

115

120

125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His

130

135

140

His

145

<210> 393

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 393

His His His His His His

1

5

<210> 394

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 394

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

1

5

10

<210> 395

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Sequence

<400> 395

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

1

5

10

15

His His His

<210> 396

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 396

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr

20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser

35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp

85 90 95

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr

100 105 110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe

115 120 125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

130 135 140

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

145 150 155 160

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

165 170 175

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

180 185 190

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His

195 200 205

Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser

210						215						220					
Gly	Asp	Lys	Pro	Ser	Leu	Ser	Ala	Arg	Tyr	Val							
225						230						235					
<210>	397																
<211>	198																
<212>	PRT																
<213>	Homo sapiens																
<400>	397																
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu		
1					5					10					15		
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Ser	Gln	Phe	Arg	Val	Ser	Pro	Leu	Asp	Arg	Thr		
			20				25				30						
Trp	Asn	Leu	Gly	Glu	Thr	Val	Glu	Leu	Lys	Cys	Gln	Val	Leu	Leu	Ser		
		35			40			45									
Asn	Pro	Thr	Ser	Gly	Cys	Ser	Trp	Leu	Phe	Gln	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala		
50						55					60						
Ala	Ser	Pro	Thr	Phe	Leu	Leu	Tyr	Leu	Ser	Gln	Asn	Lys	Pro	Lys	Ala		
65					70					75					80		
Ala	Glu	Gly	Leu	Asp	Thr	Gln	Arg	Phe	Ser	Gly	Lys	Arg	Leu	Gly	Asp		
			85				90				95						
Thr	Phe	Val	Leu	Thr	Leu	Ser	Asp	Phe	Arg	Arg	Glu	Asn	Glu	Gly	Tyr		
			100				105				110						
Tyr	Phe	Cys	Ser	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe		
115							120					125					
Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg		
130						135					140						
Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg		
145					150					155					160		
Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Asn	Arg	Arg	Arg		
			165				170				175						
Val	Cys	Lys	Cys	Pro	Arg	Pro	Val	Val	Lys	Ser	Gly	Asp	Lys	Pro	Ser		

180 185 190
 Leu Ser Ala Arg Tyr Val
 195
 <210> 398
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 398
 Met Arg Asn Gln Ala Pro Gly Arg Pro Lys Gly Ala Thr Phe Pro Pro
 1 5 10 15
 Arg Arg Pro Thr Gly Ser Arg Ala Pro Pro Leu Ala Pro Glu Leu Arg
 20 25 30

 Ala Lys Gln Arg Pro Gly Glu Arg Val Met Ala Leu Pro Val Thr Ala
 35 40 45
 Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ser Gln
 50 55 60
 Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val
 65 70 75 80
 Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser
 85 90 95

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

 Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala
 165 170 175
 Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 180 185 190

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 195 200 205
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 210 215 220

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 225 230 235 240
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys
 245 250 255
 Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser
 260 265 270
 Ala Arg Tyr Val
 275

<210> 399

<211> 210

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 399

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu

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

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

115 120 125
Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro

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

195 200 205

Tyr Lys

210

<210> 400

<211> 221

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 400

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu

1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln

20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser

35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp

50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile

65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala

85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly

100 105 110
 Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
 115 120 125
 Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
 130 135 140
 Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
 145 150 155 160
 Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu
 165 170 175

 Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His
 180 185 190
 Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Leu
 195 200 205
 Arg Leu His Pro Leu Glu Lys Cys Ser Arg Met Asp Tyr
 210 215 220
 <210> 401
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 401
 Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu

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

 65 70 75 80
 His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala

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

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

 195 200 205
 Trp Ile Leu Lys Thr
 210
 <210> 402
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 402
 Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
 1 5 10 15
 His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
 20 25 30
 Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser

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

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95
Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110
Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125
Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140
Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160
Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu
165 170 175
Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His
180 185 190
Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Lys
195 200 205
Phe Asn Ile Val Cys Leu Lys Ile Ser Gly Phe Thr Thr Cys Cys Cys
210 215 220
Phe Gln Ile Leu Gln Ile Ser Arg Glu Tyr Gly Phe Gly Val Leu Leu
225 230 235 240
Gln Lys Asp Ile Gly Gln
245
<210> 403
<211> 243
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 403
Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
1 5 10 15
His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser

35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp

50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile

65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala

85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly

100 105 110

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys

115 120 125

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

130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro

145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu

165 170 175

Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His

180 185 190

Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Pro

195 200 205

Gln Gly Glu Gly Ile Ser Gly Thr Phe Val Pro Gln Cys Leu His Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Lys Thr

<210> 404

<211> 180

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu

1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln

20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser

35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp

50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile

65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala

85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly

100 105 110

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys

115 120 125

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

130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro

145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys

165 170 175

Gln Phe Tyr Lys

180

<210> 405

<211> 206

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu

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

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

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

 180 185 190
 Glu Arg Arg Asp Thr Phe Asn Pro Gly Glu Phe Asn Gly Cys
 195 200 205
 <210> 406
 <211> 198
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 406
 Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu
 1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln
20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp
50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala
85 90 95

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

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro
130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro
145 150 155 160

Glu Thr Gln Lys Gly Leu Lys Gly Lys Val Tyr Gln Glu Pro Leu Ser
165 170 175

Pro Asn Ala Cys Met Asp Thr Thr Ala Ile Leu Gln Pro His Arg Ser
180 185 190

Cys Leu Thr His Gly Ser
195

<210> 407

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 407

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 408

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 408

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 409

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 409

Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala

1 5 10

<210> 410

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 410

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 411

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 411

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ile Met Gly

1 5 10

<210> 412

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 412

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 413

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 413

Gly Arg Thr Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 414

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 414

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 415

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 415

Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr Ile Met Gly

1 5 10

<210> 416

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 416

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 417

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 417

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Asp Thr Met Gly

1 5 10

<210> 418

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 418

Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr Ile Met Gly

1 5 10

<210> 419

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 419

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 420

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 420

Gly His Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 421

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 421

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Ile Gly

1 5 10

<210> 422

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 422

Gly Phe Ala Phe Asp Gly Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 423

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 423

Gly Phe Ala Phe Gly Phe Phe Asp Met Thr

1 5 10

<210> 424

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 424

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Val Ile Gly

1 5 10

<210> 425

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 425

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Val Met Gly

1 5 10

<210> 426

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 426

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Asn Val Gly

1 5 10

<210> 427

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 427

Gly His Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 428

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 428

Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Pro Val Gly

1 5 10

<210> 429

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Sequence

<400> 429

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 430

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 430

Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Arg Met Gly

1 5 10

<210> 431

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 431

Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr Ile Met Ala

1 5 10

<210> 432

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 432

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Ser Val Met Gly

1 5 10

<210> 433

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 433

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ile Ile Gly

1 5 10

<210> 434

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 434

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Gly

1 5 10

<210> 435

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 435

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Val Met Gly

1 5 10

<210> 436

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 436

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 437

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Sequence

<400> 437

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 438

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 438

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Val Ala

1 5 10

<210> 439

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 439

Gly Phe Pro Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 440

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 440

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Gly

1 5 10

<210> 441

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 441

Gly Arg Thr Leu Ser Ser Asn Pro Met Ala

1 5 10

<210> 442

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 442

Gly Phe Thr Phe Asp Asn Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 443

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 443

Gly Arg Ala Phe Ser Ser Tyr Phe Met Gly

1 5 10

<210> 444

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 444

Thr Pro Thr Phe Ser Ser Tyr Asn Met Gly

1 5 10

<210> 445

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Sequence

<400> 445

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 446

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 446

Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr Ile Met Gly

1 5 10

<210> 447

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 447

Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 448

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 448

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 449

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 449

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 450

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 450

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 451

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 451

Gly Phe Thr Phe Asp Gln Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 452

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 452

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ala

1 5 10

<210> 453

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 453

Gly Phe Ala Phe Asp Gly Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 454

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 454

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 455

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 455

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 456

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 456

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 457

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 457

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 458

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 458

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 459

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 459

Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 460

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 460

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 461

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 461

Gly Phe Thr Gly Asn Asp Leu Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 462

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 462

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 463

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 463

Glu Gly Thr Leu Ser Ser Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 464

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 464

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 465

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 465

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 466

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 466

Gly Leu Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 467

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 467

Gly Leu Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 468

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 468

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 469

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 469

Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 470

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 470

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 471

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 471

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 472

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 472

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 473

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 473

Glu Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 474

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 474

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 475

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 475

Gly Val Ser Ile Gly Asp Tyr Asn Ile Gly

1 5 10

<210> 476

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 476

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 477

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 477

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 478

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 478

Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Ala Glu Tyr Ala Glu Pro Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 479

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 479

Cys Ile Arg Val Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Pro Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 480

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 480

Ala Ser Ile Thr Trp Gly Gly Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 481

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 481

Ala Ala Thr Val Trp Thr Gly Ala Gly Thr Val

1 5 10

<210> 482

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 482

Ala Ala Ile Gly Trp Ser Ala Asp Ile Thr Val

1 5 10

<210> 483

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 483

Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr

1 5 10

<210> 484

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 484

Ala Thr Ile Thr Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 485

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 485

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Pro Thr Val

1 5 10

<210> 486

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 486

Ala Ala Ile Thr Trp Gly Gly Gly Ser Thr Val

1 5 10

<210> 487

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 487

Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Val Ser Thr Val

1 5 10

<210> 488

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 488

Gly Ala Ile Met Trp Ser Gly Ala Phe Thr His

1 5 10

<210> 489

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 489

Ala Ala Ile Thr Trp Gly Gly Gly Ser Thr Val

1 5 10

<210> 490

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 490

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Arg Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 491

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 491

Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr

1 5 10

<210> 492

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<

400> 492

Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 493

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 493

Ala Cys Ile Ser Ser Lys Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 494

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 494

Ser Gly Ile Asn Ser Ile Gly Gly Ser Thr Thr

1 5 10

<210> 495

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 495

Ala Val Val Thr Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 496

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 496

Ala Lys Ile Thr Asn Phe Gly Ile Thr Ser

1 5 10

<210> 497

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 497

Ser Phe Ile Ser Trp Ile Ser Asp Ile Thr Tyr

1 5 10

<210> 498

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 498

Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr

1 5 10

<210> 499

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 499

Ala Val Ile Leu Trp Ser Gly Val Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 500

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 500

Ala Ala Ile Val Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 501

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 501

Ala Ala Ile Ser Ser Ser Gly Tyr His Thr Tyr

1 5 10

<210> 502

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 502

Ser Cys Ile Ser Ser Pro Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 503

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 503

Ala Ala Val Leu Trp Ser Gly Val Ser Thr Ala

1 5 10

<210> 504

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 504

Val Ala Ile Thr Trp Asp Gly Ser Ala Thr Thr

1 5 10

<210> 505

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 505

Ala Ala Ile Gly Trp Asn Gly Gly Ile Thr Tyr

1 5 10

<210> 506

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 506

Gly Phe Ile Thr Trp Ser Gly Ala Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 507

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 507

Ala Gly Ile Asn Trp Ser Gly Glu Ser Ala Asp

1 5 10

<210> 508

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 508

Ser Cys Ile Glu Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 509

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 509

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 510

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<

<400> 510

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 511

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 511

Ala Gln Ile Ser Trp Ser Ala Gly Ser Ile Tyr

1 5 10

<210> 512

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 512

Ala Gly Met Ser Trp Asn Pro Gly Pro Ala Val

1 5 10

<210> 513

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 513

Ser Cys Ile Ser Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 514

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 514

Ala Asn Ile Gly Trp Thr Gly Asp Met Thr Tyr

1 5 10

<210> 515

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<

<400> 515

Ala Ala Ile Ile Trp Ser Gly Ser Met Thr Tyr

1 5 10

<210> 516

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 516

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 517

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 517

Ala Ala Asn Thr Trp Ser Gly Gly Pro Thr Tyr

1 5 10

<210> 518

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 518

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 519

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 519

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 520

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 520

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 521

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 521

Gly Cys Ile Lys Ser Ser Asp Gly Thr Thr Gly

1 5 10

<210> 522

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 522

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 523

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 523

Ala Ala Ile Ala Trp Ser Ala Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 524

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 524

Ser Cys Ile Ser Ser Lys Glu Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 525

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 525

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 526

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 526

Ser Cys Tyr Ser Ser Arg Asp Gly Thr Thr Gly

1 5 10

<210> 527

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 527

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 528

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 528

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 529

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 529

Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 530

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 530

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Phe

1 5 10

<210> 531

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 531

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 532

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 532

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 533

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<

400> 533

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 534

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 534

Gly Gly Ile Asn Trp Ser Gly Asp Ser Thr Asp

1 5 10

<210> 535

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 535

Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Ala Gly

1 5 10

<210> 536

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 536

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 537

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 537

Ser Cys Phe Ser Thr Arg Asp Gly Asn Ala Gly

1 5 10

<210> 538

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<

400> 538

Ser Cys Phe Ser Ser Arg Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 539

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 539

Ser Cys Phe Ser Ser Arg Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 540

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 540

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210

> 541

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 541

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 542

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 542

Ser Cys Ile Ser Ser Pro Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 543

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400>

543

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Asn Thr Gly

1 5 10

<210> 544

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 544

Gly Gly Ile Asn Trp Ser Gly Asp Ser Thr Asp

1 5 10

<210> 545

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 545

Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 546

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 546

Ser Cys Ile Ser Ser Gly Asp Gly Thr Thr Tyr

1 5 10

<210> 547

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 547

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 548

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 548

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 549

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 549

Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Ser

1 5 10

<210> 550

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 550

Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Arg

1 5 10

<210> 551

<211>

> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 551

Ala Gly Ser Leu Tyr Thr Cys Val Gln Ser Ile Val Val Val Pro Ala

1 5 10 15

Arg Pro Tyr Tyr Asp Met Asp Tyr

20

<210> 552

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 552

Ala Lys Gly Leu Arg Asn Ser Asp Trp Asp Leu Arg Arg Gly Tyr Glu

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 553

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 553

Ala Asp Gln Ala Ser Val Pro Pro Pro Tyr Gly Ser Glu Arg Tyr Asp

1 5 10 15

Ile Ala Ser Pro Ser Glu Tyr Asp Tyr

20 25

<210> 554

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 554

Ala Asn Ser Arg Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Asp Leu Gly Arg Leu

1 5 10 15

Ala Ser Tyr Asp Tyr

20

<210> 555

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 555

Ala Ala Gln Arg Leu Gly Ser Val Thr Asp Tyr Thr Lys Tyr Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 556

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 556

Ala Ser Val Lys Val Val Ala Gly Ser Gly Ile Asp Ile Ser Gly Ser

1 5 10 15

Arg Asn Tyr Asp Tyr

20

<210> 557

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 557

Ala Lys Arg Leu Asp Tyr Ser Ala Thr Asp Lys Gly Val Asp Leu Ser

1 5 10 15

Asp Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 558

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 558

Ala Ala Gly Gly Ser Gly Arg Leu Arg Asp Leu Lys Val Gly Gln Asn

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 559

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 559

Ala Asp Ser Pro Pro Arg Thr Tyr Ser Ser Gly Ser Val Asn Leu Glu

1 5 10 15

Asp Gly Ser Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 560

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 560

Val Ile Pro Gly Arg Gly Ser Ala Leu Pro Ile Asp Val Gly Lys Ser

1 5 10 15

Asp Glu Tyr Glu Tyr

20

<210> 561

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 561

Ala Ala Gly Ala Ser Gly Arg Leu Arg Asp Leu Lys Val Gly Gln Asn

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 562

<

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 562

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 563

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 563

Ala Ala Gln Arg Leu Gly Ser Val Thr Asp Tyr Thr Lys Tyr Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 564

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 564

Ala Ile Pro Pro Arg Ala Tyr Ser Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys Asp

1 5 10 15

Gln Ser Lys Tyr Glu Tyr

20

<210> 565

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 565

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Ser Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 566

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 566

Lys Ser Arg Ser Ser Tyr Ser Asn Asn

1 5

<210> 567

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 567

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

1 5 10 15

Gln Ser Lys Tyr Glu Tyr

20

<210> 568

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 568

Leu Asp Thr Thr Gly Trp Gly Pro Pro Pro Tyr Gln Tyr

1 5 10

<210> 569

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 569

Ala His Pro Pro Asp Pro Ser Arg Gly Gly Glu Trp Arg Leu Gln Thr

1 5 10 15

Pro Ser Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 570

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 570

Ala Ala Gln Arg Leu Gly Ser Val Thr Asp Tyr Thr Lys Tyr Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 571

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 571

Val Pro Arg Ser His Phe Thr Thr Ala Gln Asp Met Gly Gln Asp Met

1 5 10 15

Gly Ala Pro Ser Trp Tyr Glu Tyr

20

<210> 572

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 572

Ala Val Leu Ile Arg Tyr Tyr Ser Gly Gly Tyr Gln Gly Leu Ser Asp

1 5 10 15

Ala Asn Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 573

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 573

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

1 5 10 15

Phe

<210> 574

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 574

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Val Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 575

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 575

Ala His Glu Ser Thr Tyr Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Leu Thr Asp Pro

1 5 10 15

Arg Arg Tyr Val Tyr

20

<210> 576

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 576

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

1 5 10 15

Tyr Asp His

<210> 577

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 577

Ala Ala Thr Leu Gln Val Thr Gly Ser Tyr Tyr Leu Asp Leu Ser Thr

1 5 10 15

Val Asp Ile Tyr Asp Asn

20

<210> 578

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 578

Ala Thr Leu Phe Arg Ser Asn Gly Pro Lys Asp Leu Ser Ser Gly Tyr

1 5 10 15

Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 579

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 579

Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 580

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 580

Val Gly Ser Ala Asn Ser Gly Glu Phe Arg Phe Gly Trp Val Leu Lys

1 5 10 15

Pro Asp Leu Tyr Asn Tyr

20

<210> 581

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400>

581

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 582

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 582

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210>

> 583

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 583

Glu Arg Gly Tyr Ala Tyr Cys Ser Asp Asp Gly Cys Gln Arg Thr Gln

1 5 10 15

Asp Tyr Asp Tyr

20

<210> 584

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 584

Gly Ala Ala Arg Ala Trp Trp Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr Thr Arg Met

1 5 10 15

Asn Asn Tyr Asp Tyr

20

<210> 585

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 585

Ala Glu Thr Ser Ala Asp Ser Gly Glu Phe Arg Phe Gly Trp Val Leu

1 5 10 15

Lys Pro Ser Leu Tyr Asp Tyr

20

<210> 586

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 586

Ala Ala Gly Ser Ala Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Asn Ile Thr Met Ala

1 5 10 15

Ala Asn Tyr Asp Tyr

20

<210> 587

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 587

Ala Gln Arg Ile Phe Gly Ala Gln Pro Met Asp Leu Ser Gly Asp Tyr

1 5 10 15

Glu Tyr

<210> 588

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 588

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 589

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 589

Ala Arg Asp Tyr Arg Gly Ile Lys Asp Leu Asp Leu Lys Gly Asp Tyr

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 590

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 590

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 591

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 591

Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20 25

<210> 592

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 592

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Asn Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 593

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 593

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 594

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 594

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 595

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 595

Ala Arg Ile Ile Thr Val Ala Thr Met Arg Leu Asp Ser Asp Tyr Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 596

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 596

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 597

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 597

Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Arg Thr Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 598

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 598

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20 25

<210> 599

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 599

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Asn Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 600

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 600

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ser Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 601

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 601

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Glu Tyr

20 25

<210> 602

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 602

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 603

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 603

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20 25

<210> 604

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 604

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 605

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 605

Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Lys Thr Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 606

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 606

Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 607

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 607

Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Thr Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20 25

<210> 608

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 608

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 609

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 609

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 610

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 610

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 611

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 611

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 612

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 612

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 613

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 613

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 614

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 614

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Val Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 615

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 615

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ser Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20 25

<210> 616

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 616

Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 617

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 617

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ser Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Glu Tyr

20 25

<210> 618

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 618

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 619

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 619

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Ser Ser Asn Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 620

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 620

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr
1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr
20 25

<210> 621

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 621

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Ala Glu Tyr Ala Glu Pro Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Ser Thr Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro
115 120 125

Asp Tyr Gly Ser
130

<210> 622

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 622

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Ala Glu Tyr Ala Glu Pro Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Arg Thr Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115 120 125

Asp Tyr Gly Ser

130

<210> 623

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 623

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gly Ser Leu Tyr Thr Cys Val Gln Ser Ile Val Val Val Pro
100 105 110

Ala Arg Pro Tyr Tyr Asp Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
130 135 140

Ser
145

<210> 624

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<

400> 624

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Leu Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Lys Gly Leu Arg Asn Ser Asp Trp Asp Leu Arg Arg Gly Tyr
100 105 110
Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His
130 135 140

His His

145

<210> 625

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 625

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Asp Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Gly Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Thr Val Trp Thr Gly Ala Gly Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Gln Ala Ser Val Pro Pro Pro Tyr Gly Ser Glu Arg Tyr
100 105 110

Asp Ile Ala Ser Pro Ser Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 626

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 626

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Gly Trp Ser Ala Asp Ile Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asn Ser Arg Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Asp Leu Gly Arg

100 105 110

Leu Ala Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His

130 135 140

His His His His

145

<210> 627

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 627

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Gln Arg Leu Gly Ser Val Thr Asp Tyr Thr Lys Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr

115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 628

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 628

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Gly Arg Thr

20 25 30

Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu

35 40 45

Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Thr Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
50 55 60
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn
65 70 75 80
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95
Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Val Lys Val Val Ala Gly Ser Gly Ile
100 105 110
Asp Ile Ser Gly Ser Arg Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
115 120 125
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
130 135 140
Gly Ser His His His His His His
145 150
<210> 629
<211> 148
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 629
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Pro Thr Val Tyr Ala Asp His Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Val Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Asp Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Lys Arg Leu Asp Tyr Ser Ala Thr Asp Lys Gly Val Asp Leu

100

105

110

Ser Asp Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115

120

125

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His

130

135

140

His His His His

145

<210> 630

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Sequence

<400> 630

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr

20

25

30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35

40

45

Ala Ala Ile Thr Trp Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Leu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Ala Gly Gly Ser Gly Arg Leu Arg Asp Leu Lys Val Gly Gln

100

105

110

Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala

115

120

125

Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His

130 135 140

His His

145

<210> 631

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 631

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Val Ser Thr Val Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Glu Asp Gly Ser Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 632

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 632

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

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

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His
 130 135 140

His His His His

145

<210> 633

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 633

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Gly Ala Ser Gly Arg Leu Arg Asp Leu Lys Val Gly Gln
100 105 110

Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His
130 135 140

His His
145

<210> 634

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 634

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Arg Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 635

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 635

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly His Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Gln Arg Leu Gly Ser Val Thr Asp Tyr Thr Lys Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr

115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 636

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 636

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Val Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ala Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ile Pro Pro Arg Ala Tyr Ser Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys

100 105 110

Asp Gln Ser Lys Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

130 135 140

His His His His His

145

<210> 637

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 637

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ala

35 40 45

Cys Ile Ser Ser Lys Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Ser Ser Ala Gly Pro

100 105 110

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

130 135 140

His His His His His

145

<210> 638

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 638

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Gly Phe Phe
20 25 30
Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Ser Ile Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Glu Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Arg Ser Ser Tyr Ser Asn Asn Trp Arg Pro Pro Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val
115 120 125
Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 639

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 639

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Met Pro Pro Arg Ala Tyr Thr Gly Arg Ser Val Ser Leu Lys
100 105 110

Asp Gln Ser Lys Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His
130 135 140

His His His His His

145

<210> 640

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 640

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

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

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Lys Ile Thr Asn Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Ala Gln
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Leu Asp Thr Thr Gly Trp Gly Pro Pro Pro Tyr Gln Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val
115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130

135

<210> 641

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 641

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr

20

25

30

Asn Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35

40

45

Ser Phe Ile Ser Trp Ile Ser Asp Ile Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Ala His Pro Pro Asp Pro Ser Arg Gly Gly Glu Trp Arg Leu Gln

100

105

110

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

115

120

125

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

130

135

140

His His His His His

145

<210> 642

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 642

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly His Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Gln Arg Leu Gly Ser Val Thr Asp Tyr Thr Lys Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr

115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 643

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 643

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Pro Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Arg Ser His Phe Thr Thr Ala Gln Asp Met Gly Gln Asp
100 105 110

Met Gly Ala Pro Ser Trp Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
130 135 140

Ser His His His His His His
145 150

<210> 644

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 644

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

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

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

85

90

95

Ala Ala Val Leu Ile Arg Tyr Tyr Ser Gly Gly Tyr Gln Gly Leu Ser

100

105

110

Asp Ala Asn Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

115

120

125

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

130

135

140

His His His His His

145

<210> 645

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Sequence

<400> 645

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr

20

25

30

Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val

35

40

45

Ala Ala Ile Ser Ser Ser Gly Tyr His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Val Val Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Tyr Ser Tyr Ala Gly Gln Tyr

100

105

110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala

115

120

125

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140
 <210> 646
 <211> 150
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 646
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Ile Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
 35 40 45
 Ser Cys Ile Ser Ser Pro Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Val Gly
 100 105 110
 Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 130 135 140
 His His His His His His
 145 150
 <210> 647
 <211> 148
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 647

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Glu Ser Thr Tyr Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Leu Thr Asp

100 105 110

Pro Arg Arg Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His

130 135 140

His His His His

145

<210> 648

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 648

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Gly Asp Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

Ala Ala Val Pro Ala Arg Gly Leu Thr Met Asp Leu Glu Asn Ser Asp
 100 105 110
 Ile Tyr Asp His Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120 125
 Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His
 130 135 140

His His

145

<210> 649

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 649

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

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

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

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His
130 135 140

His His His His His

145

<210> 650

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 650

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

130 135 140

His His His

145

<210> 651

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (112)..(112)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 651

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Asn Trp Ser Gly Glu Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Xaa

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 652

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 652

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Cys Ile Glu Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys Pro Asp Leu Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

130 135 140

His His His His His

145

<210

> 653

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 653

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

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

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

115 120 125
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 130 135 140
 His His His His His His

145 150

<210> 654

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 654

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Phe Gly Phe Pro Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

 85 90 95
 Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly
 100 105 110
 Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 130 135 140
 His His His His His His
 145 150

<210> 655

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 655

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

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

100 105 110

Gln Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

130 135 140

His His His

145

<210> 656

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 656

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Asn

20 25 30

Pro Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Ala Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Met Ser Trp Asn Pro Gly Pro Ala Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gly Ala Ala Arg Ala Trp Trp Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr Thr Arg

100 105 110

Met Asn Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His

130 135 140

His His His His

145

<210> 657

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 657

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Glu Thr Ser Ala Asp Ser Gly Glu Phe Arg Phe Gly Trp Val

100 105 110

Leu Lys Pro Ser Leu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 658

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 658

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Asn Ile Gly Trp Thr Gly Asp Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Gly Ser Ala Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Asn Ile Thr Met
100 105 110

Ala Ala Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His
130 135 140

His His His His

145

<210> 659

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 659

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Pro Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ile Trp Ser Gly Ser Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Met
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gln Arg Ile Phe Gly Ala Gln Pro Met Asp Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
115 120 125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His
130 135 140

His
145

<210> 660
<211> 150
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 660

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Phe Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

His His His His His His
145 150
<210> 661
<211> 145
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 661

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

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
115 120 125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His

130

135

140

His

145

<210> 662

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 662

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

1

5

10

15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35

40

45

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Arg

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

100

105

110

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

115

120

125

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

130

135

140

Ser His His His His His His

145

150

<210> 663

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 663

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

1 5 10 15

Tyr Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 664

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 664

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Asn Trp Tyr
100 105 110

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

130 135 140

Ser His His His His His His

145 150

<210> 665

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 665

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Gly Cys Ile Lys Ser Ser Asp Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp
100 105 110
Tyr Gly Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln
115 120 125
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
130 135 140
Gly Ser His His His His His His
145 150
<210> 666
<211> 150
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 666

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

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

Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
130 135 140

His His His His His His
145 150

<210> 667

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 667

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

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

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Ile Ile Thr Val Ala Thr Met Arg Leu Asp Ser Asp Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
115 120 125

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 668

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 668

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

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

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 130 135 140
 His His His His His His
 145 150

<210> 669

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 669

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Arg Thr Trp
100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
130 135 140

Gly Ser His His His His His His
145 150

<210> 670

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 670

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Ser Cys Tyr Ser Ser Arg Asp Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp
 100 105 110
 Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
 115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
 130 135 140

Gly Ser His His His His His His
 145 150

<210> 671

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 671

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

 20 25 30
 Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

 35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

<210> 672

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 672

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

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

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln
115 120 125
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 673

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 673

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 674

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 674

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Phe Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly

100 105 110

Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 675

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 675

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp
100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
130 135 140

Gly Ser His His His His His His
145 150

<210> 676

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 676

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Val Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ile Ser Gly Phe Thr Gly Asn Asp Leu
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Gln Arg Glu Gly
35 40 45

Ile Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

85 90 95

Cys Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala

100 105 110

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

130 135 140

Ser His His His His His His

145 150

<210> 677

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 677

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Lys Thr Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 678

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 678

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Glu Gly Thr Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Trp Ser Gly Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 679

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 679

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Thr Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 680

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 680

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

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

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

 130 135 140
 His His His His His His
 145 150
 <210> 681
 <211> 152
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 681
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Leu Ser Ser Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Phe

 35 40 45
 Ser Cys Phe Ser Thr Arg Asp Gly Asn Ala Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

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

 100 105 110
 Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln
 115 120 125
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
 130 135 140
 Gly Ser His His His His His His

145 150
 <210> 682
 <211> 152
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 682

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

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

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 683

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 683

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Phe

35 40 45

Ser Cys Phe Ser Ser Arg Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 684

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 684

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Ile Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

100 105 110

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

130 135 140

Ser His His His His His His

145 150

<210> 685

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 685

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

1 5 10 15

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

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

 His His His His His His
 145 150
 <210> 686
 <211> 150
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 686
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Xaa Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Pro Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Val Gly

100 105 110

Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 687

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 687

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 688

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 688

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Glu Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

85 90 95

Ala Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 689

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 689

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ser Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 690

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 690

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Val Ser Ile Gly Asp Tyr

20 25 30

Asn Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly

100 105 110

Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 691

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 691

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gly Lys Glu Arg Glu Gly
35 40 45

Ile Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Ser Ser Asn Trp
100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
130 135 140

Gly Ser His His His His His His
145 150

<210> 692

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 692

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile
35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

100 105 110

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

130 135 140

Ser His His His His His His

145 150

<210> 693

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 693

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 694

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 694

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 695

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 695

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser Gln Tyr
20 25 30

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

35 40 45
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 696

<211> 288

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human PD-1

<400> 696

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg

100 105 110
 Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
 115 120 125
 Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
 130 135 140
 Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
 145 150 155 160
 Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
 165 170 175

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

 Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
 245 250 255
 Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
 260 265 270
 Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
 275 280 285
 <210> 697
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 697
 Gly Phe Ser Met Asp Tyr Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 698

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 698

Gly Phe Ser Met Asp Tyr Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 699

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 699

Gly Phe Ser Val Asp Tyr Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 700

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 700

Gly Phe Ser Met Asp Tyr Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 701

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 701

Gly Gly Phe Asn Arg Val Ser Tyr Met Gly

1 5 10

<210> 702

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 702

Gly Gly Phe Asn Arg Val Ser Tyr Met Gly

1 5 10

<210> 703

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 703

Gly Ile Ile Lys Ser Ile Asn Phe Met Gly

1 5 10

<210> 704

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 704

Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 705

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 705

Gly Leu Ser Leu Asp Tyr Asp Gly Val Gly

1 5 10

<210> 706

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 706

Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 707

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 707

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Leu Gly Met Gly

1 5 10

<210> 708

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 708

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Leu Gly Met Gly

1 5 10

<210> 709

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 709

Gly Phe Ala Phe Gly Ser Tyr Asp Met Gly

1 5 10

<210> 710

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 710

Gly Phe Ser Phe Gly Asn Asn Asp Met Ser

1 5 10

<210> 711

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 711

Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr

1 5 10

<210> 712

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 712

Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr

1 5 10

<210> 713

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<

400> 713

Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr

1 5 10

<210> 714

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 714

Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr

1 5 10

<210> 715

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 715

Ser Val Thr Ser Gly Gly Glu Ile

1 5

<210> 716

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 716

Ser Val Thr Ser Gly Gly Glu Ile

1 5

<210> 717

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 717

Ser Thr Thr Ser Asp Gly Arg Thr

1 5

<210> 718

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 718

Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr

1 5

<210> 719

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 719

Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr

1 5

<210> 720

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 720

Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr

1 5

<210> 721

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 721

Ala Ile Ala Trp Asn Gly Ala Ser Thr

1 5

<210> 722

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 722

Ala Ile Ala Trp Asn Gly Ala Ser Thr

1 5

<210> 723

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 723

Gly Ile Asn Ser Gly Gly Arg Ile Thr

1 5

<210> 724

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 724

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 725

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 725

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

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 726

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 726

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

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 727

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 727

Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr Ser Ile

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 728

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 728

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

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 729

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 729

Asn Ala Asp Ile Trp Val Ser Asp Ala Arg Met Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 730

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 730

Asn Ala Asp Ile Trp Val Ser Asp Ala Arg Met Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 731

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 731

Asn Ala Asp Ile Trp Leu Pro Ser Asp Arg Met Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 732

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 732

Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr

1 5 10

<210> 733

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 733

Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr

1 5 10

<210> 734

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 734

Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr

1 5 10

<210> 735

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 735

Ala Ala Ser Gly Leu Gly Ser Val Val Val Thr Ala Asn Glu Tyr Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 736

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 736

Ala Ala Ser Gly Leu Gly Ser Val Val Val Thr Ala Asn Glu Tyr Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 737

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 737

Ala Gln Gly Asp Arg Ser Ser Trp His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 738

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 738

Ala Thr Lys Ser Asp Pro Met Thr Asn Glu Tyr Asp Leu

1 5 10

<210> 739

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 739

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Met Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr Tyr Tyr Val Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85 90 95

Phe Cys Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr

100 105 110

Ser Val Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

130 135 140

His His His

145

<210> 740

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 740

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Met Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr Tyr Tyr Val Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85 90 95

Phe Cys Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr

100 105 110

Ser Val Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

130 135 140

His His His

145

<210> 741

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 741

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr Tyr Tyr Val Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Cys Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr

100 105 110

Ser Ile Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

130 135 140

His His His

145

<210> 742

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 742

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser Met Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Ile

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

 Ser Val Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His
 130 135 140
 His His His
 145
 <210> 743
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 743
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

<210> 744

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 744

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Phe Asn Arg Val Ser
20 25 30
Tyr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Ser Lys Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Ser Val Thr Ser Gly Gly Glu Ile Thr Val Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Asn Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Gly Ala Thr Tyr Trp Cys Asn
85 90 95
Ala Asp Ile Trp Val Ser Asp Ala Arg Met Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val
115 120 125
Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 745

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 745

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Ile Lys Ser Ile Asn

20 25 30

Phe Met Gly Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Thr Lys Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ser Thr Thr Ser Asp Gly Arg Thr Thr Val Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile Tyr Leu

65 70 75 80

Glu Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Trp Cys Asn

85 90 95

Ala Asp Ile Trp Leu Pro Ser Asp Arg Met Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 746

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 746

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30
Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val
35 40 45
Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Leu Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys
85 90 95
Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val
115 120 125
Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 747

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 747

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val
115 120 125
Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 748

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 748

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Leu Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

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

<210> 749

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 749

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Leu

20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ala Trp Asn Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Thr Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Gly Leu Gly Ser Val Val Val Thr Ala Asn Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr

115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 750

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 750

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Leu

20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ala Trp Asn Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Thr Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Gly Leu Gly Ser Val Val Val Thr Ala Asn Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr

115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 751

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 751

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Phe Ala Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Ser Gly Gly Arg Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65						70						75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
85					90					95								
Ala	Gln	Gly	Asp	Arg	Ser	Ser	Trp	His	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp			
100					105					110								
Gly	Lys	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr			
115					120					125								
Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His						
130					135					140								
<210>																		
752																		
<211> 139																		
<212> PRT																		
<213> Artificial Sequence																		
<220><223> Synthetic Sequence																		
<220><221> misc_feature																		
<222> (112)..(112)																		
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid																		
<400> 752																		
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly			
1	5				10					15								
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Gly	Asn	Asn			
20					25					30								
Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Pro	Glu	Trp	Val			
35					40					45								
Ser	Ala	Ile	Asn	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val			
50					55					60								
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr			
65	70				75					80								
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
85					90					95								
Ala	Thr	Lys	Ser	Asp	Pro	Met	Thr	Asn	Glu	Tyr	Asp	Leu	Trp	Gly	Xaa			

100 105 110
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val
 115 120 125
 Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135
 <210> 753
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 753
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
340	345	350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
405	410	415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 754
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 754

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

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

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

130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 755
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 755
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
 115 120 125
 Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 130 135 140
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
 180 185 190
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 195 200 205
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220

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

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

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

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 756

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 756

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

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

20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 757

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 757

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

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

<210> 758

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 758

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 759

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 759

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 760

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 760

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

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

65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 761

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 761

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 762

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 762

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 763

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 763

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 764

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 764

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 765

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 765

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

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

65						70						75						80
Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Leu	Asn	Ala	Glu	Asp	Thr	Gly	Met	Tyr	Phe	Cys			
85					90					95								
Val	Arg	Val	Gly	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu			
100					105					110								
Val	Thr	Val	Ser	Ser														
115																		
<210>	766																	
<211>	254																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Synthetic Sequence																	
<400>	766																	
Leu	Phe	Thr	Val	Thr	Val	Pro	Lys	Glu	Leu	Tyr	Ile	Ile	Glu	His	Gly			
1				5						10						15		
Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Glu	Cys	Asn	Phe	Asp	Thr	Gly	Ser	His	Val	Asn			
20					25					30								
Leu	Gly	Ala	Ile	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Val	Glu	Asn	Asp	Thr	Ser			
35					40					45								
Pro	His	Arg	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Glu	Glu	Gln	Leu	Pro	Leu	Gly			
50			55					60										
Lys	Ala	Ser	Phe	His	Ile	Pro	Gln	Val	Gln	Val	Arg	Asp	Glu	Gly	Gln			
65					70						75					80		
Tyr	Gln	Cys	Ile	Ile	Ile	Tyr	Gly	Val	Ala	Trp	Asp	Tyr	Lys	Tyr	Leu			
85					90					95								
Thr	Leu	Lys	Val	Lys	Ala	Ser	Tyr	Arg	Lys	Ile	Asn	Thr	His	Ile	Leu			
100					105					110								
Lys	Val	Pro	Glu	Thr	Asp	Glu	Val	Glu	Leu	Thr	Cys	Gln	Ala	Thr	Gly			
115					120					125								
Tyr	Pro	Leu	Ala	Glu	Val	Ser	Trp	Pro	Asn	Val	Ser	Val	Pro	Ala	Asn			
130			135					140										

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

Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val Ile Ala Leu
 210 215 220
 Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp Thr Thr Lys
 225 230 235 240
 Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala Ile
 245 250

<210> 767

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 767

Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln

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

65 70 75 80
 Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp
 85 90 95

Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr
 100 105 110
 Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr
 115 120 125
 His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln
 130 135 140
 Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val
 145 150 155 160
 Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val
 165 170 175
 Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys
 180 185 190
 Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp
 195 200 205
 Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450

 <210
 > 768
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 768

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

 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Arg Ile Tyr Asp Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 769

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 769

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

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

<210> 770

<211> 116

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 770

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

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

 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Tyr Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 771

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 771

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

 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 772
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence

 <400> 772
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Thr Asp Thr Val
 50 55 60

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 773
 <211> 106
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 773
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly

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

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

<210> 774

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 774

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

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

100 105 110
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 775
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 775

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

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

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 776

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 776

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

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

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

115

<210> 777

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 777

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Asp Arg Val Asp Ser Asn Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 778

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 778

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Gly

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ser Ile Pro Trp Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Cys Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 779

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 779

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

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

<210> 780

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 780

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

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

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

<210> 781

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 781

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 782

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 782

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 783

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 783

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50					55					60									
Lys	Asp	Arg	Ala	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr				
65					70					75					80				
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
85					90					95									

Ala	Arg	Trp	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	His	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
			115					120							

<210> 784

 $\langle 211 \rangle$ 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 784

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

			20					25					30				
Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro		
			35					40					45				

Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

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

<210> 785

 $\langle 211 \rangle$ 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 785

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 786

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 786

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
 85 90 95
 Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105 110

<210> 787

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 787

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

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

<210> 788

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 788

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
 1 5 10 15

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

260 265 270
 Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
 275 280 285
 Glu Thr
 290
 <210> 789
 <211> 176
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 789
 Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
 1 5 10 15

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

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

 Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile
 145 150 155 160
 Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr
 165 170 175

<210> 790

<211> 178

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 790

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu

35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser

65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn

85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr

100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val

115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165 170 175

Gly Asp

<210> 791

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 791

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 792

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 792

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn His Met Asp

1 5 10

<210> 793

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 793

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 794

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 794

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Asn

1 5 10

<210> 795

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 795

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 796

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 796

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 797

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 797

Gly Lys Ile Phe Ser Gly Asn Asp Met Gly

1 5 10

<210> 798

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 798

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 799

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 799

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 800

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Sequence

<400> 800

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 801

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 801

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 802

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 802

Gly Phe Thr Phe Thr Ala Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 803

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 803

Gly Phe Thr Phe Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 804

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 804

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 805

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 805

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 806

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 806

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 807

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 807

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 808

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Sequence

<400> 808

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 809

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 809

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 810

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 810

Glu Ser Ile Phe Ser Ile Glu Ala Met Gly

1 5 10

<210> 811

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 811

Gly Lys Ile Phe Ser Gly Asn Asp Met Gly

1 5 10

<210> 812

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 812

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 813

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 813

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 814

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 814

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 815

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 815

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 816

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Sequence

<400> 816

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 817

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 817

Gly Arg Thr Phe Ser Ile Ser Ala Met Gly

1 5 10

<210> 818

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 818

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Asn

1 5 10

<210> 819

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 819

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 820

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 820

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 821

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 821

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 822

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 822

Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 823

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 823

Ile Thr Ser Asp Gly Phe Pro Thr

1 5

<210> 824

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<

400> 824

Ile Arg Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asn

1 5

<210> 825

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 825

Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 826

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 826

Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr

1 5

<210> 827

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 827

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 828

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 828

Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asp

1 5

<210> 829

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 829

Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr

1 5

<210> 830

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 830

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 831

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 831

Ile Arg Ser Asn Gly Gly Tyr Thr Asn

1 5

<210> 832

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 832

Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr

1 5

<210> 833

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 833
 Ile Asn Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr
 1 5

<210> 834
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 834
 Ile Ser Gly Ser Asp Ser Ser Thr Tyr
 1 5

<210> 835
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 835
 Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr

1 5
 <210> 836
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 836
 Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr
 1 5

<210> 837
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 837

Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala

1 5

<210> 838

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 838

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 839

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 839

Ile Ser Ser Gly Asp Gly Ser Lys Tyr

1 5

<210> 840

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 840

Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr

1 5

<210> 841

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 841

Ile Phe Gly Gly Gly Phe Thr Asn

1 5

<210> 842

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 842

Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asp

1 5

<210> 843

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 843

Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 844

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 844

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 845

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 845

Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr

1 5

<210> 846

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 846

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 847

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 847

Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr

1 5

<210> 848

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 848

Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 849

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 849

Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5
 <210> 850
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 850
 Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5
 <210> 851
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 851
 Ile Arg Ser Asn Gly Gly Tyr Thr Asn

1 5
 <210> 852
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 852
 Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5
 <210> 853
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 853
 Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu Tyr Trp

1 5 10 15
 <210> 854

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 854

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 855

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 855

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Pro Arg

1 5 10

<210> 856

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 856

Ser Gly Trp Arg Leu Cys Arg Pro Thr Asp Glu Tyr Asp Tyr Ser Tyr

1 5 10 15

Trp

<210> 857

<211> 8

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 857

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 858

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 858

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 859

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 859

Arg Asp Arg Thr Ile Trp Trp

1 5

<210> 860

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 860

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 861

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 861

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 862

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400

> 862

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Tyr Pro

1 5 10

<210> 863

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 863

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 864

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 864

Asp Gly Trp Arg Asp Cys Thr Trp Ser Asn Glu Tyr Ala Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 865

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 865

Thr Gly Trp Arg Thr Cys Arg Gly Leu Asn Glu Tyr Asp Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 866

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 866

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 867

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 867

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 868

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 868

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 869

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 869

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 870

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 870

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 871

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 871

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 872

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 872

Asp Leu Val Ser Gly Ser Ser Arg Leu Tyr Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 873

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 873

Arg Asp Arg Thr Ile Trp Trp

1 5

<210> 874

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 874

Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 875

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 875

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 876

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 876

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 877

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 877

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 878

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 878

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 879

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 879

Met Gly Arg Thr Asn Tyr Gly Val Ile Tyr Asp Pro Asn Met Tyr Asn

1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 880

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 880

Ser Gly Trp Arg Leu Cys Arg Pro Thr Asp Glu Tyr Asp Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

Trp

<210> 881

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 881

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 882

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 882

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Tyr Pro

1 5 10

<210> 883

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 883

Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 884

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 884

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr
 115 120 125
 Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140
 <210> 885
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 885
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15

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

 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
 85 90 95
 Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 115 120 125
 His His His His His His
 130
 <210> 886
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 886

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Pro Arg Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115 120 125

Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 887

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 887

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Asn Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ser Gly Trp Arg Leu Cys Arg Pro Thr Asp Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110
Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
115 120 125
Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140
<210> 888
<211> 134
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 888
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn
20 25 30
Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95
Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 889

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 889

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 890

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 890

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Lys Ile Phe Ser Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ala Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Arg Asp Arg Thr Ile Trp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

115 120 125

His His His His His

130

<210> 891

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 891

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95
Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125
His His His His His His
130

<210> 892

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 892

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

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

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 893

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 893

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Arg Ser Asn Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Tyr Pro Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115 120 125

Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 894

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 894

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 895

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 895

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Asn Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Gly Trp Arg Asp Cys Thr Trp Ser Asn Glu Tyr Ala Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 896

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 896

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Gly Ser Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Val Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

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

<210> 897

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 897

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 898

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 898

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 899

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 899

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

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

 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
 85 90 95
 Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 115 120 125
 His His His His His His
 130

<210> 900

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 900

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

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

85 90 95
Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp
115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 901

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 901

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr

20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly Asp Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Thr Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 902

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 902

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 903

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 903

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Ser Ile Phe Ser Ile Glu

20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Ala Ile Phe Gly Gly Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Arg Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95
Ala Asp Leu Val Ser Gly Ser Ser Arg Leu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 904

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 904

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Lys Ile Phe Ser Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ala Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Met Arg Asp Arg Thr Ile Trp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His
115 120 125
His His His His His
130
<210> 905
<211> 143
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic Sequence
<400> 905
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val
35 40 45
Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asn
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr
115 120 125
Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 906

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 906

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 907

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 907

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

1 5 10 15

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

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

<210> 908

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 908

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp
 115 120 125

 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140
 <210> 909
 <211> 142
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 909
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

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

 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
 115 120 125
 Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140

<210> 910
 <211> 145
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 910
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Xaa Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ile Ser
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Thr Asp Ser Val
 50 55 60

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

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His
 130 135 140
 His
 145

<210> 911
 <211> 144
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 911

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Asn Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Ser Gly Trp Arg Leu Cys Arg Pro Thr Asp Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala

115 120 125

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 912

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 912

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ala Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 913

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 913

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

35 40 45
Ser Gly Ile Arg Ser Asn Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Tyr Pro Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115 120 125

Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 914

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 914

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr

115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 915

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 915

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
 225 230 235 240

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

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

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

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 916

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 916

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 917

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 917

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 918

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 918

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 919

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 919

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

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

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

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

<210> 920

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 920

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 921

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 921

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

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

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly Lys

450

<210> 922

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 922

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95
 Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110
 Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125

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

 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215
 <210> 923
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 923

 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 924

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 924

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 925

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 925

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 926

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 926

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 927

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 927

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 928

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 928

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 929

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 929

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ile Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn His Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Gln Gly Ile Ala Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 930

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 930

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 931

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 931

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

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

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

 100 105 110
 Ser

<210> 932

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 932

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

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

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

 <210> 933
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 933
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 <210> 934
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 934
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

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

<210> 935

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 935

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

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 936

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 936

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 937

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 937

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 938

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 938

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 939

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 939

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Ile Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Tyr Ser Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 940

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 940

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

1 5 10 15

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

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

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 941

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 941

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Arg Ile Glu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Arg Phe Arg Tyr Phe Asp Trp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 942

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 942

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala

20 25 30

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

35

40

45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 943

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 943

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Val

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 944

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 944

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100 105

<210> 945

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 945

```

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

           50           55           60
Ser Arg Leu Ile Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65           70           75           80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
           85           90           95
Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
           100          105          110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
           115          120

```

<210> 946

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 946

```

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

```

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100 105

<210> 947

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 947

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Gly Gly Trp Leu Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 948

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 948

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Asp Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys

<210> 949

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 949

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Arg Asp Asn Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Thr Lys Glu Asn Trp Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Leu Ser Ser

115

<210> 950

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 950

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Arg Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 951

<211> 114

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 951

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 952

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 952

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45
Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

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

100 105

<210> 953

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 953

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

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

Val Ser Ser

115

<210> 954

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 954

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 955

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 955

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45
Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

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

Val Ser Ser

115

<210> 956

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 956

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 957

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 957

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 958

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 958

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

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

<210> 959

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 959

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

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

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

<210> 960

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 960

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 961

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 961

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
 65 70 75 80
 Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

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

<210> 962

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 962

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 963

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 963

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 964

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 964

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala	Arg	Asp	Trp	Asn	Tyr	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
			115				120								

<210> 965

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 965

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ile

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 966

 $\langle 211 \rangle$ 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 966

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 967

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 967

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 968

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 968

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Leu His Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 969

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 969

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ile Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 970

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 970

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gln Leu Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 971

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 971

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20

25

30

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

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Leu Pro Pro

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 972

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 972

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

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

 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Phe Thr Phe Ser Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Leu Val Gly Phe Asn Asn Gly Cys Trp Asp Tyr Trp Gly

 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 973

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 973

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asn Asp His

85

90

95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 974

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 974

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 975

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 975

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val
 20 25 30

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

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 976

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 976

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 977

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 977

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 978

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 978

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 979

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 979

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 980

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 980

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1

5

10

15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50

55

60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65

70

75

80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 981

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 981

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
65 70 75 80

Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 982

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 982

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 983

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 983

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 984

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 984

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val

65 70 75 80

Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 985

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 985

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 986

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 986

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 987

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 987

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 988

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 988

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 989

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 989

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 990

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 990

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 991

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 991

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 992

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 992

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 993

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 993

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 994

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 994

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 995

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 995

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 996

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 996

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Asp Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Glu

115

<210> 997

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 997

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Ile Val Ser Ala

115

<210> 998

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 998

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1	5	10	15
Ser	Leu	Ser	Ile
Thr	Cys	Thr	Val
Ser	Gly	Phe	Ser
Leu	Thr	Thr	Tyr
20	25	30	
Gly	Val	His	Trp
Val	Arg	Gln	Ser
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Leu
35	40	45	
Gly	Val	Ile	Trp
Arg	Gly	Val	Thr
Thr	Thr	Asp	Tyr
Asn	Ala	Ala	Phe
Met			
50	55	60	
Ser	Arg	Leu	Thr
Ile	Thr	Lys	Asp
Asn	Ser	Lys	Ser
Gln	Val	Phe	Phe
65	70	75	80
Lys	Met	Asn	Ser
Leu	Gln	Ala	Asn
Asp	Thr	Ala	Ile
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	Leu	Gly	Phe
Tyr	Ala	Met	Asp
Tyr	Trp	Gly	Gln
Gly	Thr	Ser	Val
100	105	110	
Thr	Val	Ser	Ser
115			

<210> 999

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 999

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1	5	10	15
Ser	Leu	Ser	Ile
Thr	Cys	Thr	Val
Ser	Gly	Phe	Ser
Leu	Thr	Ser	Tyr
20	25	30	

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Val Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 1000
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 1000
Glu Val Lys Leu Phe Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gln Ile Asn Pro Asp Ser Thr Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Pro Gly Asp Tyr Gly Tyr Asp Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 1001

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1001

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Arg Ser Leu Leu Trp Phe Ser Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 1002

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1002

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 1003

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1003

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Ala Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Leu Gly Ser Val Gln
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Ser Val Ser Glu
 115

<210> 1004

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1004

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Tyr Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gln Arg Asp Trp Leu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 1005

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1005

Glu Glu Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Ala Ser Ala

115

<210> 1006

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1006

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu

65 70 75 80
 Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 1007

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1007

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asp Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 1008

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1008

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 Gln Ser Val Ser Thr Ser			
20	25	30	
Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
35	40	45	
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr 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 Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp			
85	90	95	
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
100	105	110	

<210> 1009

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1009

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser			
20	25	30	
Ser Ser Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
35	40	45	
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr 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 Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

 $\langle 210 \rangle$ 1010

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

 $\langle 400 \rangle$ 1010

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ile Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

$\langle 210 \rangle$ 1011

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

 $\langle 400 \rangle$ 1011

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1012

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1012

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Tyr Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 1013

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1013

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Val Trp

35 40 45

Ile Tyr Asn Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Arg Ser Tyr Pro

85 90 95

Pro Thr Leu Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 1014

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1014

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Asn Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gly Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 1015

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1015

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 Gln Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr 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 Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Ser Trp
 85 90 95
 Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 1016

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1016

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Ser Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys

<210> 1017

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1017

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 Gln Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Ser Tyr Ser Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr 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 Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
 85 90 95
 Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 1018

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1018

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 1019

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1019

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr 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 Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 1020

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1020

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1021

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1021

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1022

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1022

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1023

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1023

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1024

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1024

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 1025

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1025

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
 50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 1026

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1026

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50

55

60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 1027

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1027

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 1028

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1028

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 1029

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1029

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 1030

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1030

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 1031

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1031

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 1032

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1032

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 1033

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1033

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 1034

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1034

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 1035

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1035

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30
 Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Ala
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
 85 90 95
 Ala Ala Ser Gln Ala Pro Ile Thr Ile Ala Thr Met Met Lys Pro Phe
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 1036
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1036
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
 20 25 30
 Ala Lys Cys Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Ala Arg His Gly Gly Pro Leu Thr Val Glu Tyr Phe Phe Asp Tyr

100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 1037
 <211> 124

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1037
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Tyr Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Arg Glu Gly Val
 35 40 45
 Ser Cys Ile Ser Gly Gly Asp Asn Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Gly Gly Trp Lys Tyr Cys Ser Gly Tyr Asp Pro Glu Tyr Ile
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

 115 120
 <210> 1038
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1038
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gln Tyr
 20 25 30
 Asp Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45

 Ala Phe Ser Ser Ser Gly Gly Arg Thr Ile Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
 85 90 95
 Ile Asp Trp Tyr Leu Asn Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1039

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1039

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Asp Ala Ser Asn Ser
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Leu Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95
 Thr Ile Asn Ser Arg Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 1040

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1040

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Ile Val Ser Trp Tyr Arg Arg Ala Arg Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gly Ile Ser Asn Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Glu Ser Val Leu
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Gly Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Lys
 85 90 95
 Val Arg Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 1041

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1041

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Ser Thr Val Leu Ile Asn
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95
 Ala Asp Val Tyr Pro Gln Asp Tyr Gly Leu Gly Tyr Val Glu Gly Lys
 100 105 110

Val Tyr Tyr Gly His Asp Tyr Trp Gly Thr Gly Thr Leu Val Thr Val
 115 120 125
 Ser Ser
 130

<210> 1042

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1042

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Val Ser Asn Tyr Ala Met Gly Trp Gly Arg Gln Ala Pro Gly Thr Gln
 35 40 45
 Arg Glu Leu Val Ala Ser Ile Ser Asn Gly Asp Thr Thr Asn Tyr Ala
 50 55 60
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

65 70 75 80
 Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Phe Glu His Gln Val Ala Gly Leu Thr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1043

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1043

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Xaa Ala Leu Lys Ile Xaa

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Ala Xaa Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95
Glu Trp Asn Ser Gly Tyr Pro Pro Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1044

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1044

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Gly
20 25 30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ser Ile Pro Trp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Phe Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1045

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1045

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Pro Trp Gly Pro Pro Ser Ile Ala Thr Met Thr Ser Tyr

100 105 110

Glu Tyr Lys His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1046

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1046

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Thr Met Ile Trp Leu Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Phe Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Asp Lys Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
 85 90 95

Lys His Gly Ser Ser Ala Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser

<210> 1047

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1047

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Arg Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Glu
 85 90 95

Asn Gly Gly Ser Ser Tyr Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 1048

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1048

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 1049

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1049

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 1050

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1050

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 1051

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1051

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 1052

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1052

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Thr Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 1053

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1053

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 1054

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1054

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 1055

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1055

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 1056

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1056

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 1057

<211> 504

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> exemplary human SIRP1alpha polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> exemplary human SIRP1alpha polypeptide with a signal peptide
sequence

<400> 1057

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
35 40 45

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
115 120 125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
130 135 140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
 145 150 155 160
 Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
 165 170 175
 Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
 180 185 190
 Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
 195 200 205

 Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
 210 215 220
 Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
 225 230 235 240
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
 245 250 255
 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
 260 265 270

 Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
 275 280 285
 Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
 290 295 300
 Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
 305 310 315 320
 Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
 325 330 335

 Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
 340 345 350
 Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365
 Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
 370 375 380
 Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys

385 390 395 400

Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn

405 410 415

Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu

420 425 430

Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn

435 440 445

Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser

450 455 460

Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg

465 470 475 480

Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr

485 490 495

Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys

500

<210> 1058

<211> 474

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> exemplary human SIRP1alpha polypeptide without a signal peptide
sequence

<400> 1058

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
 65 70 75 80
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
 85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
 100 105 110
 Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala
 115 120 125

 Arg Ala Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly
 130 135 140
 Phe Ser Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu
 145 150 155 160
 Leu Ser Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser
 165 170 175
 Tyr Ser Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val
 180 185 190

 His Ser Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp
 195 200 205
 Pro Leu Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro
 210 215 220
 Thr Leu Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn
 225 230 235 240
 Val Thr Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr
 245 250 255

 Trp Leu Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val
 260 265 270
 Thr Glu Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val
 275 280 285
 Asn Val Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu
 290 295 300
 His Asp Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser

[illegible]

20 25 30
 Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 35 40 45
 Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
 50 55 60
 Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
 65 70 75 80
 Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu

 85 90 95
 Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 100 105 110
 Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 115 120 125
 Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 130 135 140
 Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala

 145 150 155 160
 Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
 165 170 175
 Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
 180 185 190
 Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
 195 200 205
 Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser

 210 215 220
 Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
 225 230 235 240
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
 245 250 255
 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
 260 265 270

Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu

275 280 285
 Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
 290 295 300
 Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
 305 310 315 320
 Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
 325 330 335
 Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His

340 345 350
 Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365
 Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
 370 375 380
 Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
 385 390 395 400
 Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn

405 410 415
 Ala Arg Glu Ile Thr Gln Val Gln Ser Leu Asp Thr Asn Asp Ile Thr
 420 425 430
 Tyr Ala Asp Leu Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala
 435 440 445
 Ala Glu Pro Asn Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro
 450 455 460
 Gln Pro Ala Ser Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val

465 470 475 480
 His Leu Asn Arg Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser
 485 490 495
 Phe Ser Glu Tyr Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys

500 505

<210> 1060

<211> 503

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> a polypeptide encoding human SIRP1alpha isoform 4

<220><221> MISC_FEATURE

<223> polypeptide encoding human SIRP1alpha isoform 4

<400> 1060

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu

20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly

35 40 45

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly

50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu

85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr

100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

115 120 125

Pro Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg

130 135 140

Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr

145 150 155 160

Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro

165 170 175

Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp

180 185 190
 Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile
 195 200 205
 His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln
 210 215 220
 Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
 225 230 235 240
 Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
 245 250 255

 Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys
 260 265 270
 Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
 275 280 285
 Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu Asn
 290 295 300
 Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser
 305 310 315 320

 Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
 325 330 335
 Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn Glu
 355 360 365
 Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val Ala
 370 375 380

 Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys Ala
 385 390 395 400
 Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn Ala
 405 410 415
 Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu Asn
 420 425 430

Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn Asn
435 440 445

His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser Glu
450 455 460

Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg Thr
465 470 475 480

Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr Ala
485 490 495

Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
500

<210> 1061

<211> 760

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human FAP

<400> 1061

Met Lys Thr Trp Val Lys Ile Val Phe Gly Val Ala Thr Ser Ala Val
1 5 10 15

Leu Ala Leu Leu Val Met Cys Ile Val Leu Arg Pro Ser Arg Val His
20 25 30

Asn Ser Glu Glu Asn Thr Met Arg Ala Leu Thr Leu Lys Asp Ile Leu
35 40 45

Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Phe Phe Pro Asn Trp Ile Ser Gly
50 55 60

Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Ala Asp Asn Asn Ile Val Leu Tyr Asn
65 70 75 80

Ile Glu Thr Gly Gln Ser Tyr Thr Ile Leu Ser Asn Arg Thr Met Lys
85 90 95

Ser Val Asn Ala Ser Asn Tyr Gly Leu Ser Pro Asp Arg Gln Phe Val
100 105 110

Tyr Leu Glu Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Trp Arg Tyr Ser Tyr Thr Ala

115 120 125

Thr Tyr Tyr Ile Tyr Asp Leu Ser Asn Gly Glu Phe Val Arg Gly Asn

130 135 140

Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys Trp Ser Pro Val Gly Ser

145 150 155 160

Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile Tyr Leu Lys Gln Arg Pro

165 170 175

Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Phe Asn Gly Arg Glu Asn Lys Ile

180 185 190

Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu Glu Glu Met Leu Pro Thr

195 200 205

Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly Lys Phe Leu Ala Tyr Ala

210 215 220

Glu Phe Asn Asp Lys Asp Ile Pro Val Ile Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly

225 230 235 240

Asp Glu Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile Pro Tyr Pro Lys Ala Gly

245 250 255

Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Ile Phe Ile Ile Asp Thr Thr Tyr Pro

260 265 270

Ala Tyr Val Gly Pro Gln Glu Val Pro Val Pro Ala Met Ile Ala Ser

275 280 285

Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Trp Leu Thr Trp Val Thr Asp Glu Arg Val

290 295 300

Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn Val Ser Val Leu Ser Ile

305 310 315 320

Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp Gln Thr Trp Asp Cys Pro Lys Thr Gln

325 330 335

Glu His Ile Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp Ala Gly Gly Phe Phe Val

340 345 350

Ser Arg Pro Val Phe Ser Tyr Asp Ala Ile Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe

355 360 365
Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His Tyr Ile Lys Asp Thr Val

370 375 380
Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys Trp Glu Ala Ile Asn Ile
385 390 395 400

Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr Ser Ser Asn Glu Phe Glu
405 410 415

Glu Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg Ile Ser Ile Gly Ser Tyr
420 425 430

Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His Leu Arg Lys Glu Arg Cys

435 440 445
Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu
450 455 460

Val Cys Tyr Gly Pro Gly Ile Pro Ile Ser Thr Leu His Asp Gly Arg
465 470 475 480

Thr Asp Gln Glu Ile Lys Ile Leu Glu Glu Asn Lys Glu Leu Glu Asn
485 490 495

Ala Leu Lys Asn Ile Gln Leu Pro Lys Glu Glu Ile Lys Lys Leu Glu

500 505 510
Val Asp Glu Ile Thr Leu Trp Tyr Lys Met Ile Leu Pro Pro Gln Phe
515 520 525

Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile Gln Val Tyr Gly Gly Pro
530 535 540

Cys Ser Gln Ser Val Arg Ser Val Phe Ala Val Asn Trp Ile Ser Tyr
545 550 555 560

Leu Ala Ser Lys Glu Gly Met Val Ile Ala Leu Val Asp Gly Arg Gly

565 570 575
Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Leu Leu Tyr Ala Val Tyr Arg Lys Leu
580 585 590

Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Ile Thr Ala Val Arg Lys Phe Ile
595 600 605

Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Lys Arg Ile Ala Ile Trp Gly Trp Ser
 610 615 620
 Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ser Gly Thr Gly Leu

 625 630 635 640
 Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr
 645 650 655
 Ala Ser Val Tyr Thr Glu Arg Phe Met Gly Leu Pro Thr Lys Asp Asp
 660 665 670
 Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val Met Ala Arg Ala Glu Tyr
 675 680 685
 Phe Arg Asn Val Asp Tyr Leu Leu Ile His Gly Thr Ala Asp Asp Asn

 690 695 700
 Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala Lys Ala Leu Val Asn Ala
 705 710 715 720
 Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser Asp Gln Asn His Gly Leu
 725 730 735
 Ser Gly Leu Ser Thr Asn His Leu Tyr Thr His Met Thr His Phe Leu
 740 745 750
 Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp
 755 760

 <210> 1062
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1062
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Phe Asp Ser Arg Asn
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Ala Pro Pro Ile Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 1063

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1063

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Phe Asp Ser Arg Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Ala Pro Pro Ile Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125

His His His His His His
130

<210> 1064
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1064

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Asp Ser Arg Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Thr Thr Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Ala Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ala Ala Pro Pro Ile Phe Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125
His His His His His His
130

<210> 1065
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1065

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Asp Ile Arg Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Arg Arg Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Thr Thr Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Leu Ala Pro Pro Ile Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125
His His His His His His
130

<210> 1066
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1066

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Asp Ser Arg Asn
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Leu Ala Pro Pro Ile Phe Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125
His His His His His His
130
<210> 1067
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1067
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ala Glu Ser Ile Asp Val Arg Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ala Ala Pro Pro Ile Leu Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125
His His His His His His

130

<210> 1068

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1068

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Val Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Phe Asp Ser Arg Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Ser Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Ala Pro Pro Ile Phe Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 1069

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1069

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Arg Leu Phe Ser Ala Asn

20 25 30
 Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Leu Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95
 Leu Ala Pro Pro Pro Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 115 120 125
 His His His His His His
 130

<210> 1070

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1070

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Arg Leu Phe Ser Ala Asn
 20 25 30
 Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Leu Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Gly Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95

Phe Ala Pro Pro Pro Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115

120

125

His His His His His His

130

<210> 1071

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1071

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Val Gly Asn

20

25

30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35

40

45

Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Ile Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85

90

95

Leu Trp Pro Pro Arg Ile Gly Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

115

120

125

Gly Ser His His His His His His

130

135

<210> 1072

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1072

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Val Gly Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Ile Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Leu Trp Pro Pro Arg Ile Gly Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

115 120 125

Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 1073

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1073

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Val Gly Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Ile Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95
 Leu Trp Pro Pro Arg Ile Gly Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
 115 120 125
 Gly Ser His His His His His His
 130 135

<210> 1074

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1074

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Val Gly Asn
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Ile Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95
 Leu Trp Pro Pro Arg Ile Gly Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

115 120 125
 Gly Ser His His His His His His
 130 135
 <210> 1075
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1075
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Met Leu Asn
 20 25 30
 Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45
 Ala Gly Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95
 Thr Trp Pro Pro Arg Ile Ala Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

115 120 125
 Gly Ser His His His His His His
 130 135

<210> 1076
 <211> 140
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1076

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ser Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Ala Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Arg Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Arg Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Tyr Trp Pro Pro Pro Leu Arg Gln Gly Gly Asp Tyr Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1077

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1077

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Ser Phe Asp Ser Arg Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Lys Glu Arg Val Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Ile Ser Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ala Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ala Trp Pro Pro Arg Ile Gly Leu Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr
115 120 125
Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 1078

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1078

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Met Ser Ser Ile Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Leu Ser Asp Gly Thr Thr Lys Tyr Val Glu Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val His Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Phe Pro Pro Pro Val Pro Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly
115 120 125
Ser His His His His His His
130 135

<210> 1079

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1079

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Ile Ser Ser Met Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Leu Gly Ser Gly Val Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ala Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Arg Trp Pro Pro Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 1080

<211> 137

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1080

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Thr Ile Leu Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Ser Ile Ser Thr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Phe Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95
Phe His Pro Pro Val Val Arg Asp Trp Gly Asp Thr Tyr Trp Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp
115 120 125

Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135

<210> 1081

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1081

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Phe Ser Ile Gly
20 25 30
Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Phe Ile Thr Val Asp His Asn Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Glu Asn Asp Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Arg Ala Pro Pro Ser Thr Asp Gly Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

115 120 125

Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 1082

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1082

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Asn Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1083

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1083

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Asn Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1084

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1084

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1085

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1085

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn His Val Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1086

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1086

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1087

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

400> 1087

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Pro Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1088

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1088

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Thr Tyr
20 25 30

Ala Leu Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Ala Lys Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1089

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1089

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Leu Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Gly Ala Ala Tyr Thr Arg Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1090

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1090

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Ala Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ala Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Asn Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Leu Ser Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn His Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1091

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1091

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Ala Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Ala Ile Ser Ala Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Asn Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Leu Ser Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn His Ile Asp Trp Pro Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1092

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1092

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Thr Ala Arg Val Asp Trp Pro Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1093

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1093

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Thr Ala Arg Val Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1094

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1094

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly
1 5 10 15
Ser Pro Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Thr Arg Val Asp Trp Pro Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140
<210> 1095
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<
400> 1095
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asn Ile Asp Ser Ile Ala
20 25 30
Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Arg	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Thr	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Ala	Arg	Arg	Gly	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Ile	Asp	Trp	Pro	Tyr
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro
		115					120					125			

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1096

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1096

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Glu Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Gly Ile Ser Ser Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Ala His Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Asp Lys Asn Thr Val Phe Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Thr Ser Arg Val Asp Trp Pro Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1097

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1097

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Xaa Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

35 40 45

Ala Gly Ile Ser Trp Gly Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Arg Leu Ser Gly Val Ser Arg Ser Asp Arg Pro Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1098

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1098

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Lys Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Met Ser Leu Glu Pro Glu Ala Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Ser Ala Leu Tyr Thr Ala His Ser Asp Trp Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
 115 120 125
 Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140

<210> 1099

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1099

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asp
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Thr Phe Ser Met Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Lys Thr Val Tyr Leu

Gln Met Met Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala

Ala Arg Ser Gly Ser Ala Tyr Phe Ser Gly Arg Tyr Tyr Trp Asn Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

$\langle 210 \rangle$ 1100

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

 $\angle$

400> 1100

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Leu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Gly Ile Trp Thr Ser Ser Thr Gln Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1101

<211> 137

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1101

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Met Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu

35 40 45

Trp Val Ala Gly Ile Thr Gly Ser Arg Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val

65 70 75 80

Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Asn Leu Trp Pro Pro Ser Arg Pro Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp

115 120 125

Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 1102

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1102

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Thr Ile Ser Ser Gly Ala

20 25 30
Met Gly Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val Ala
35 40 45
Gly Ile Thr Gly Ser Arg Thr Thr Met Tyr Thr Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Phe Leu Gln
65 70 75 80
Met Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Leu

85 90 95
Trp Pro Pro Ser Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
115 120 125
His His His His His His

130

<210> 1103

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1103

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Phe Asp Ser Arg Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Thr Ser Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ala Ala Pro Pro Ile Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1104

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1104

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Phe Asp Ser Arg Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ala Ala Pro Pro Ile Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1105

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1105

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Asp Ser Arg Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Ala Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Ala Pro Pro Ile Phe Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1106

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1106

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Asp Ile Arg Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Arg Arg Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Leu Ala Pro Pro Ile Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser

115

<210> 1107

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1107

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Asp Ser Arg Asn

20

25

30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val

35

40

45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85

90

95

Leu Ala Pro Pro Ile Phe Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser

115

<210> 1108

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1108

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ala Glu Ser Ile Asp Val Arg Asn

20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ala Ala Pro Pro Ile Leu Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 1109

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1109

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Val Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Phe Asp Ser Arg Asn
20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Ser Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ala Ala Pro Pro Ile Phe Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1110

<211>

115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1110

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Arg Leu Phe Ser Ala Asn

20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Leu Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Leu Ala Pro Pro Pro Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1111

<211>

115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1111

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Arg Leu Phe Ser Ala Asn

20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Thr Ile Leu Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Gly Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Phe Ala Pro Pro Pro Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 1112
<211>
117
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1112
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Val Gly Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Ile Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Leu Trp Pro Pro Arg Ile Gly Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 1113

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1113

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Val Gly Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Ile Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Leu Trp Pro Pro Arg Ile Gly Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 1114

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1114

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Val Gly Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Ile Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Leu Trp Pro Pro Arg Ile Gly Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210

> 1115

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1115

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Val Gly Asn
20 25 30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Ile Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Leu Trp Pro Pro Arg Ile Gly Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210

> 1116

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1116

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Met Leu Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Thr Trp Pro Pro Arg Ile Ala Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 1117

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1117

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ser Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Ala Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Arg Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Arg Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85

90

95

Tyr Trp Pro Pro Pro Leu Arg Gln Gly Gly Asp Tyr Ala Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1118

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1118

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Ser Phe Asp Ser Arg Asn

20

25

30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Lys Glu Arg Val Trp Val

35

40

45

Ala Gly Ile Ile Ser Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ala Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85

90

95

Ala Trp Pro Pro Arg Ile Gly Leu Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 1119

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1119

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Met Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Leu Ser Asp Gly Thr Thr Lys Tyr Val Glu Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val His Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Phe Phe Pro Pro Pro Val Pro Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 1120

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1120

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Ile Ser Ser Met Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Leu Gly Ser Gly Val Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ala Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85

90

95

Arg Trp Pro Pro Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser

115

<210> 1121

<211>

120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1121

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Thr Ile Leu Ser Ser Asn

20

25

30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35

40

45

Ala Ser Ile Ser Thr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Phe Leu

65

70

75

80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85

90

95

Phe His Pro Pro Val Val Arg Asp Trp Gly Asp Thr Tyr Trp Gly Thr

100

105

110

Gln Val Thr Val Ser Ser Gln Gly

115

120

<210> 1122

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1122

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Ile Phe Ser Ile Gly

20 25 30

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Phe Ile Thr Val Asp His Asn Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Glu Asn Asp Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Arg Ala Pro Pro Ser Thr Asp Gly Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 1123

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1123

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Asn Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1124

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1124

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35

40

45

Ala Ala Ile Ser Asn Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1125

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1125

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1126

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1126

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn His Val Asp Trp Pro Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1127

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1127

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20

25

30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Arg Glu Leu Val

35

40

45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Ala Arg Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1128

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1128

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Pro Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1129

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1129

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Thr Tyr

20 25 30

Ala Leu Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Ala Lys Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1130

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1130

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Gly Ser Tyr

20

25

30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Leu Glu Arg Glu Leu Val

35

40

45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Ala Arg Thr Gly Gly Ala Ala Tyr Thr Arg Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1131

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1131

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Ala Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ala Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Asn Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Leu Ser Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn His Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1132

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1132

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Ala Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ala Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Asn Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Leu Ser Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn His Ile Asp Trp Pro Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1133

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1133

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20

25

30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35

40

45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Ala Arg Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Thr Ala Arg Val Asp Trp Pro Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1134

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1134

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Thr Ala Arg Val Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1135

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1135

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Pro Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Thr Arg Val Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1136

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1136

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asn Ile Asp Ser Ile Ala

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Ser Arg Ile Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1137

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1137

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Ser Ser Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Ala His Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Asp Lys Asn Thr Val Phe Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Thr Ser Arg Val Asp Trp Pro Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1138

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1138

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Xaa Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
35 40 45

Ala Gly Ile Ser Trp Gly Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Leu Ser Gly Val Ser Arg Ser Asp Arg Pro Tyr Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1139

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1139

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Lys Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Met Ser Leu Glu Pro Glu Ala Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Ser Ala Leu Tyr Thr Ala His Ser Asp Trp Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1140

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1140

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asp

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Thr Phe Ser Met Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Lys Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Met Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Ser Ala Tyr Phe Ser Gly Arg Tyr Tyr Trp Asn Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1141

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1141

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Leu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Gly Ile Trp Thr Ser Ser Thr Gln Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1142

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1142

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Met Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu

35 40 45

Trp Val Ala Gly Ile Thr Gly Ser Arg Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val

65 70 75 80

Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Asn Leu Trp Pro Pro Ser Arg Pro Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 1143
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1143
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Thr Ile Ser Ser Gly Ala
 20 25 30
 Met Gly Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val Ala
 35 40 45

Gly Ile Thr Gly Ser Arg Thr Thr Met Tyr Thr Glu Ser Val Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Phe Leu Gln
 65 70 75 80
 Met Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Leu
 85 90 95
 Trp Pro Pro Ser Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser

115
 <210> 1144
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1144
 Gly Gly Phe Asp Ser Arg Asn Ala Met Gly
 1 5 10
 <210> 1145
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1145

Gly Thr Phe Asp Ser Arg Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1146

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1146

Gly Ser Phe Asp Ser Arg Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210>

1147

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1147

Gly Ser Ile Asp Ile Arg Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1148

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1148

Gly Ser Ile Asp Ser Arg Asn Thr Met Gly

1 5 10

<210> 1149

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1149

Glu Ser Ile Asp Val Arg Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1150

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1150

Gly Ser Phe Asp Ser Arg Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1151

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1151

Gly Arg Leu Phe Ser Ala Asn Thr Met Gly

1 5 10

<210> 1152

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1152

Gly Ser Ile Phe Val Gly Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1153

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1153

Gly Ser Ile Ser Met Leu Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1154

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1154

Gly Ser Ile Phe Ser Ser Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1155

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1155

Gly Ser Phe Asp Ser Arg Asn Ala Met Ala

1 5 10

<210> 1156

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1156

Gly Thr Met Ser Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1157

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1157

Gly Ile Ile Ser Ser Met Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1158

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1158

Gly Thr Ile Leu Ser Ser Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1159

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1159

Arg Ser Ile Phe Ser Ile Gly Thr Met Gly

1 5 10

<210> 1160

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1160

Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1161

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1161

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1162

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1162

Gly Arg Thr Phe Gly Thr Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1163

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1163

Gly Arg Thr Phe Gly Ser Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1164

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1164

Gly Arg Thr Phe Gly Thr Tyr Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 1165

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1165

Gly Arg Ala Phe Gly Ser Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1166

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1166

Gly Asn Ile Asp Ser Ile Ala Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1167

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1167

Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1168

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1168

Gly Arg Thr Phe Ser Met Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 1169

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1169

Glu Arg Thr Phe Ser Met Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 1170

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1170

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Gly

1 5 10

<210> 1171

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1171

Gly Thr Ile Phe Ser Ser Gly Ala Met Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1172

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1172

Gly Thr Ile Ser Ser Gly Ala Met Gly

1 5

<210> 1173

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1173

Thr Ile Thr Ser Asp Gly Arg Thr Asn

1 5

<210> 1174

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1174
 Thr Ile Thr Thr Asp Gly Arg Thr Asn
 1 5
 <210> 1175
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1175
 Thr Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Asn
 1 5
 <210> 1176
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 1176
 Thr Ile Thr Ser Gly Ser Arg Thr Asn
 1 5
 <210> 1177
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1177
 Thr Ile Leu Ser Ser Gly Ser Thr Asn
 1 5
 <210> 1178
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1178
 Gly Ile Thr Ser Asp Gly Thr Thr Tyr
 1 5

<210> 1179
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1179
 Gly Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn
 1 5

<210> 1180
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1180
 Gly Ile Arg Ser Asp Gly Asn Thr Asn
 1 5

<210> 1181
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1181
 Gly Ile Ile Ser Asp Gly Ser Thr Asn
 1 5

<210> 1182
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1182
 Gly Ile Leu Ser Asp Gly Thr Thr Lys
 1 5

<210> 1183
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1183

Gly Leu Gly Ser Gly Val Ser Thr Thr

1 5

<210> 1184

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1184

Ser Ile Ser Thr Asp Gly Ser Thr Asn

1 5

<210> 1185

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1185

Phe Ile Thr Val Asp His Asn Thr Tyr

1 5

<210> 1186

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1186

Ala Ile Ser Asn Gly Gly Ser Ala Tyr

1 5

<210> 1187

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1187

Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Ala Tyr

1 5

<210> 1188

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1188

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 1189

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1189

Ala Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr

1 5

<210> 1190

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1190

Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 1191

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1191

Ala Ile Ser Ala Gly Gly Ser Thr Leu

1 5

<210> 1192

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1192

Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Leu

1 5

<210> 1193

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1193

Ala Ile Ser Ser Gly Gly Ile Thr Tyr

1 5

<210> 1194

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1194

Ala Ile Ser Val Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 1195

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1195

Gly Ile Ser Ser Gly Gly Ile Thr Asn

1 5

<210> 1196

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1196

Gly Ile Ser Trp Gly Gly Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 1197

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1197

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn

1 5

<210> 1198

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1198
 Gly Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn
 1 5
 <210> 1199
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1199
 Ala Ile Thr Ser Gly Leu Ser Thr Tyr
 1 5
 <210> 1200
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1200
 Gly Ile Thr Gly Ser Arg Thr Thr Thr
 1 5

 <210> 1201
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1201
 Gly Ile Thr Gly Ser Arg Thr Thr Met
 1 5
 <210> 1202
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1202
 Asn Ala Ala Pro Pro Ile Phe Gly Ser
 1 5

<210> 1203

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1203

Asn Ala Ala Pro Pro Ile Phe Asn Ser

1 5

<210> 1204

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1204

Asn Leu Ala Pro Pro Ile Phe Gly Ser

1 5

<210> 1205

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1205

Asn Leu Ala Pro Pro Ile Phe Asn Ser

1 5

<210> 1206

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1206

Asn Ala Ala Pro Pro Ile Leu Asn Ser

1 5

<210> 1207

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1207

Asn Leu Ala Pro Pro Pro Glu Gly Tyr

1 5

<210> 1208

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1208

Asn Phe Ala Pro Pro Pro Glu Gly Tyr

1 5

<210> 1209

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1209

Asn Leu Trp Pro Pro Arg Ile Gly Phe Ala Ser

1 5 10

<210> 1210

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1210

Asn Thr Trp Pro Pro Arg Ile Ala Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 1211

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1211

Asn Tyr Trp Pro Pro Pro Leu Arg Gln Gly Gly Asp Tyr Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 1212

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1212

Asn Ala Trp Pro Pro Arg Ile Gly Leu Gly Ser

1 5 10

<210> 1213

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1213

Asn Phe Phe Pro Pro Pro Val Pro Ala Ser

1 5 10

<210> 1214

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1214

Asn Arg Trp Pro Pro Pro Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 1215

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1215

Asn Phe His Pro Pro Val Val Arg Asp Trp Gly Asp Thr Tyr

1 5 10

<210> 1216

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1216

Asn Arg Ala Pro Pro Ser Thr Asp Gly Asp Arg

1 5 10

<210> 1217

<211>

> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1217

Ala Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro

1 5 10 15

Tyr

<210> 1218

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1218

Ala Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn His Val Asp Trp Pro

1 5 10 15

Tyr

<210> 1219

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1219

Ala Ala Arg Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro

1 5 10 15

Tyr

<210> 1220

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1220

Ala Ala Lys Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn Arg Ile Asp Trp Pro

1 5 10 15

Tyr

<210> 1221

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1221

Ala Ala Arg Thr Gly Gly Ala Ala Tyr Thr Arg Arg Ile Asp Trp Pro

1 5 10 15

Tyr

<210> 1222

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1222

Ala Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Asn His Ile Asp Trp Pro

1 5 10 15

Tyr

<210> 1223

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1223

Ala Ala Arg Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Thr Ala Arg Val Asp Trp Pro

1 5 10 15

Tyr

<210> 1224

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 1224

Ala Ala Arg Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Thr Arg Val Asp Trp Pro

1 5 10 15
Tyr

<210> 1225

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1225

Ala Ala Arg Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Thr Ser Arg Ile Asp Trp Pro

1 5 10 15
Tyr

<210> 1226

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1226

Ala Ala Arg Ser Gly Gly Ala Tyr Tyr Thr Ser Arg Val Asp Trp Pro

1 5 10 15
Tyr

<210> 1227

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1227

Ala Ala Arg Leu Ser Gly Val Ser Arg Ser Asp Arg Pro Tyr Asp Tyr

1 5 10 15
<210> 1228

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1228

Ala Ala Arg Asp Gly Ser Ala Leu Tyr Thr Ala His Ser Asp Trp Asp

1 5 10 15
Tyr

<210

> 1229

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1229

Ala Ala Arg Ser Gly Ser Ala Tyr Phe Ser Gly Arg Tyr Tyr Trp Asn

1 5 10 15
Tyr

<210> 1230

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1230

Ala Ala Arg Glu Gly Gly Gly Ile Trp Thr Ser Ser Thr Gln Tyr Asp

1 5 10 15
Tyr

<210> 1231

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1231

Asn Leu Trp Pro Pro Ser Arg Pro Asp His

1 5 10

<210> 1232

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1232

Asn Leu Trp Pro Pro Ser Arg Pro Asp Tyr

1 5 10

<210> 1233

<211> 333

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1233

Met Glu Ser Ser Gly Asn Pro Glu Ser Thr Thr Phe Phe Tyr Tyr Asp

1 5 10 15

Leu Gln Ser Gln Pro Cys Glu Asn Gln Ala Trp Val Phe Ala Thr Leu

20 25 30

Ala Thr Thr Val Leu Tyr Cys Leu Val Phe Leu Leu Ser Leu Val Gly

35 40 45

Asn Ser Leu Val Leu Trp Val Leu Val Lys Tyr Glu Ser Leu Glu Ser

50 55 60

Leu Thr Asn Ile Phe Ile Leu Asn Leu Cys Leu Ser Asp Leu Val Phe

65 70 75 80

Ala Cys Leu Leu Pro Val Trp Ile Ser Pro Tyr His Trp Gly Trp Val

85 90 95

Leu Gly Asp Phe Leu Cys Lys Leu Leu Asn Met Ile Phe Ser Ile Ser

100 105 110

Leu Tyr Ser Ser Ile Phe Phe Leu Thr Ile Met Thr Ile His Arg Tyr

115 120 125

Leu Ser Val Val Ser Pro Leu Ser Thr Leu Arg Val Pro Thr Leu Arg

130 135 140

Cys Arg Val Leu Val Thr Met Ala Val Trp Val Ala Ser Ile Leu Ser

145 150 155 160

Ser Ile Leu Asp Thr Ile Phe His Lys Val Leu Ser Ser Gly Cys Asp

165 170 175

Tyr Ser Glu Leu Thr Trp Tyr Leu Thr Ser Val Tyr Gln His Asn Leu

180 185 190

Phe Phe Leu Leu Ser Leu Gly Ile Ile Leu Phe Cys Tyr Val Glu Ile

195 200 205
Leu Arg Thr Leu Phe Arg Ser Arg Ser Lys Arg Arg His Arg Thr Val

210 215 220
Lys Leu Ile Phe Ala Ile Val Val Ala Tyr Phe Leu Ser Trp Gly Pro
225 230 235 240
Tyr Asn Phe Thr Leu Phe Leu Gln Thr Leu Phe Arg Thr Gln Ile Ile
245 250 255
Arg Ser Cys Glu Ala Lys Gln Gln Leu Glu Tyr Ala Leu Leu Ile Cys
260 265 270
Arg Asn Leu Ala Phe Ser His Cys Cys Phe Asn Pro Val Leu Tyr Val

275 280 285
Phe Val Gly Val Lys Phe Arg Thr His Leu Lys His Val Leu Arg Gln
290 295 300
Phe Trp Phe Cys Arg Leu Gln Ala Pro Ser Pro Ala Ser Ile Pro His
305 310 315 320
Ser Pro Gly Ala Phe Ala Tyr Glu Gly Ala Ser Phe Tyr
325 330

<210> 1234

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Sequence (muromonab-CD3 heavy chain)

<400> 1234

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr

 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser

 180 185 190
 Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
 195 200 205
 Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 1235
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (muromonab-CD3 light chain)
 <400> 1235
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Ala Asp Thr Ala Pro

100 105 110
 Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140
 Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160
 Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser

165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Asn Glu Cys

210
 <210> 1236
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (otelixizumab heavy chain)
 <400> 1236

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Pro Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
Ser Thr Ile Ser Thr Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Phe Arg Gln Tyr Ser Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
160		
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
240		
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 1237

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (otelixizumab light chain)

<400> 1237

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Pro Asn Ser Val Ser Thr Ser Leu Gly Ser
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Leu Ser Cys Thr Leu Ser Ser Gly Asn Ile Glu Asn Asn
 20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Leu Tyr Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Asp Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Phe Leu Thr Ile His Asn
65 70 75 80

Val Ala Ile Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys His Ser Tyr Val Ser
85 90 95

Ser Phe Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 1238

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (teplizumab heavy chain)

<400> 1238

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 1239

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (teplizumab light chain)

<400> 1239

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 1240

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (visilizumab heavy chain variable region)

<400> 1240

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1241

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (visilizumab heavy chain variable region)

<400> 1241

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1242

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1242

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Met Gly Tyr Trp His Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1243

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1243

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Met Gly Tyr Trp His Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1244

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1244

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1245

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1245

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1246

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1246

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1247

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1247

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1248

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400>	1248

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1249

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1249

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg

1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Ala	Ala
Ser	Gly	Phe	Thr
Phe	Asn	Thr	Tyr
20	25	30	
Ala	Met	Asn	Trp
Val	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Val
35	40	45	
Ala	Arg	Ile	Arg
Ser	Lys	Tyr	Asn
Asn	Tyr	Ala	Thr
Tyr	Tyr	Ala	Asp
50	55	60	
Ser	Val	Lys	Asp
Arg	Phe	Thr	Ile
Ser	Arg	Asp	Asp
Ser	Lys	Ser	Ile

65	70	75	80
Leu	Tyr	Leu	Gln
Met	Asn	Ser	Leu
Lys	Thr	Glu	Asp
Thr	Ala	Met	Tyr
85	90	95	
Tyr	Cys	Val	Arg
His	Gly	Asn	Phe
Gly	Asn	Ser	Tyr
Val	Ser	Trp	Phe
100	105	110	
Ala	Tyr	Trp	Gly
Gln	Gly	Thr	Met
Val	Thr	Val	Ser
Ser			
115	120	125	

<210> 1250

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Sequence

<400> 1250

Gln	Ala	Val	Val
Thr	Gln	Glu	Pro
Ser	Phe	Ser	Val
Ser	Pro	Gly	Gly
1	5	10	15
Thr	Val	Thr	Leu
Thr	Cys	Arg	Ser
Ser	Ser	Thr	Gly
Ala	Val	Thr	Thr
Ser			
20	25	30	
Asn	Tyr	Ala	Asn
Trp	Val	Gln	Gln
Thr	Pro	Gly	Gln
Ala	Phe	Arg	Gly
35	40	45	
Leu	Ile	Gly	Gly
Thr	Asn	Lys	Arg
Ala	Pro	Gly	Val
Pro	Ala	Arg	Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65

70

75

80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 1251

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1251

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1

5

10

15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20

25

30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35

40

45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65

70

75

80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 1252

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1252

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 1253

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1253

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1254

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1254

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20

25

30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35

40

45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser

50

55

60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65

70

75

80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 1255

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1255

Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Trp Asp Ala Phe
 100 105 110
 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 1256

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1256

Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
 65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85

90

95

Tyr Cys Thr Pro Gln Leu Trp Leu Leu Gln Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1257

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1257

Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20

25

30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35

40

45

Ile Gly Asp Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50

55

60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65

70

75

80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ser Gly Tyr Thr Ser Cys Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 1258

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1258

Glu Leu Gln Leu Val Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
Thr	Leu	Ser	Leu
Thr	Cys	Ala	Val
Tyr	Gly	Gly	Ser
Phe	Ser	Gly	Tyr
20	25	30	
Tyr	Trp	Ser	Trp
Ile	Arg	Gln	Pro
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Ile
35	40	45	
Gly	Glu	Ile	Asn
His	Ser	Gly	Ser
Thr	Asn	Tyr	Asn
Pro	Ser	Leu	Lys
50	55	60	
Ser	Arg	Val	Thr
Ile	Ser	Val	Asp
Thr	Ser	Lys	Asn
Gln	Phe	Ser	Leu

65	70	75	80
Lys	Leu	Ser	Ser
Val	Thr	Ala	Ala
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	Gly	Arg	Gly
Arg	Phe	Leu	Gly
Trp	Leu	Leu	Gly
Gly	Ser	Asn	Trp
100	105	110	
Phe	Asp	Pro	Trp
Gly	Gln	Gly	Thr
Leu	Val	Thr	Val
Ser	Ser		
115	120	125	

<210> 1259

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1259

1	5	10	15
Thr	Leu	Ser	Leu
Thr	Cys	Ala	Val
Tyr	Gly	Gly	Ser
Phe	Ser	Gly	Tyr
20	25	30	
Tyr	Trp	Ser	Trp
Ile	Arg	Gln	Pro
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Ile
35	40	45	
Gly	Glu	Ile	Asn
His	Ser	Gly	Ser
Thr	Asn	Tyr	Asn
Pro	Ser	Leu	Lys

50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gly Pro Asp Arg Met Gly His Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 1260
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1260
 Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Arg Arg Ile Ala Ala Arg Gln Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 1261

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1261

Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Val Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ala Lys Phe Leu Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1262

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1262

Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Asp

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Pro

20 25 30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Thr Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Pro Ser Asp Ala Lys Ala His Ser Ala Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val

65 70 75 80

Val Pro Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Leu Gly Glu Tyr Tyr Pro Pro Ala Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1263

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1263

Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Leu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Glu Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu His Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1264

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1264

Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1265

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1265

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Met Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Ile Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Pro Gln

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1266

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1266

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 1267

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1267

Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 1268

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1268

Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1269

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1269

Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ala Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1270

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1270

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Leu Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 1271

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1271

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1272

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1272

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1273

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1273

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1274

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1274

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1275

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1275

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1276

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1276

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1277

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1277

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser His Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 1278

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Sequence

<400> 1278

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ser Arg

50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser

65 70 75 80

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 1279

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1279

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp	Arg	Val	Thr
Ile	Thr	Cys	Arg
Ser	Ser	Thr	Gly
Ala	Val	Thr	Thr
20	25	30	
Ser	Asn	Tyr	Ala
Asn	Trp	Val	Gln
Gln	Lys	Pro	Gly
Lys	Ala	Pro	Lys
35	40	45	
Gly	Leu	Ile	Gly
Gly	Thr	Asn	Lys
Arg	Ala	Pro	Gly
Val	Pro	Ala	Arg
50	55	60	
Phe	Ser	Gly	Ser
Gly	Ser	Gly	Thr
Asp	Phe	Thr	Leu
Thr	Ile	Ser	Ser

65	70	75	80
Leu	Gln	Pro	Glu
Asp	Phe	Ala	Thr
Tyr	Tyr	Cys	Ala
Leu	Trp	Tyr	Ser
85	90	95	
Asn	Leu	Trp	Val
Phe	Gly	Gln	Gly
Thr	Lys	Val	Glu
Ile	Lys		
100	105	110	

<210> 1280

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1280

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp	Arg	Val	Thr
Ile	Thr	Cys	Arg
Ser	Ser	Thr	Gly
Ala	Val	Thr	Thr
20	25	30	
Ser	Asn	Tyr	Ala
Asn	Trp	Val	Gln
Gln	Lys	Pro	Gly
Lys	Ala	Pro	Lys
35	40	45	
Ala	Leu	Ile	Gly
Gly	Thr	Asn	Lys
Arg	Ala	Pro	Gly
Val	Pro	Ser	Arg
50	55	60	
Phe	Ser	Gly	Ser
Leu	Ile	Gly	Asp
Lys	Ala	Thr	Leu
Thr	Ile	Ser	Ser

65 70 75 80

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 1281

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1281

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

20 25 30

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

35 40 45

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ser Arg

50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser

65 70 75 80

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

85 90 95

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 1282

<400> 1282

000

<210> 1283

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1283

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 1284

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1284

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 1285

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1286

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1286

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 1287

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1287

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 1288

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1288

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 1289

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1289

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210> 1290

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1290

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 1291

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1291

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1292

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1292

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 1293

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1293

Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 1294

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1294

Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 1295

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1295

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10

<210> 1296

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1296

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

<210> 1297

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1297

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

1 5 10

<210> 1298

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1298

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Ala

<210> 1299

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1299

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Ala

20

<210> 1300

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1300

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

20

25

<210> 1301

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1301

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala

20 25 30

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

35 40 45

<210> 1302

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1302

Pro Ala Pro Ala Pro

1 5

<210> 1303

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1303

Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser

1 5 10 15

Leu Asp

<210> 1304

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1304

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

1 5 10

<210> 1305

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1305

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe

1 5 10

<210> 1306

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1306

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 1307

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1307

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 1308

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1308

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210>

> 1309

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1309

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1310

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1310

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 1311

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1311

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser

20

<210> 1312

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1312

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

20

<210> 1313

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1313

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

20

25

<210> 1314

<211>

> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1314

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

20

25

30

<210> 1315

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1315

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser

<210> 1316

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1316

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Ser

35

<210> 1317

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1317

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35

<210> 1318

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1318

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40

<210> 1319

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1319

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

<210>

1320

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1320

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 1321

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1321

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Ser

50

<210> 1322

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1322

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

50

<210> 1323

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1323

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 50 55

<210> 1324
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)
 <400> 1324

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 35 40 45
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 50 55 60

<210> 1325
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)
 <400> 1325

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 1326

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1326

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 1327

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1327

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

50 55

<210> 1328

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1328

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

50 55 60

<210> 1329

<211> 65

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1329

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser

65

<210> 1330

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1330

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70

<210> 1331

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1331

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75

<210> 1332

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1332

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

<210> 1333

<211> 85

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1333

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser
85

<210> 1334

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1334

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
85 90

<210> 1335

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1335

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
85 90 95

<210> 1336

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1336

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Ser

100

<210> 1337

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1337

Gly Gly Gly Ser Glu

1 5

<210> 1338

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1338

Gly Ser Glu Ser Gly

1 5

<210> 1339

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1339

Gly Ser Glu Gly Ser

1 5

<210> 1340

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (linker sequence)

<400> 1340

Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Ser Ser Gly Glu Gly Ser Ser Ser

1 5 10 15

Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210> 1341

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1341

Cys Pro Pro Cys

1

<210> 1342

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1342

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

1 5

<210> 1343

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1343

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

1 5 10

<210> 1344

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1344

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

1 5 10

<210> 1345

<400> 1345

000

<210> 1346

<211> 297

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1346

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro

1 5 10 15

Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg
20 25 30

Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu
35 40 45

Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile
50 55 60

Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile
65 70 75 80

Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile
85 90 95

Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu
100 105 110

Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile
115 120 125

Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser
130 135 140

His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro
145 150 155 160

Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn
165 170 175

Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly
180 185 190

Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile
195 200 205

Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys
210 215 220

Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
245 250 255

Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu

260 265 270
 Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser

275 280 285
 Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro

290 295

<210> 1347

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1347

Gly Arg Thr Phe Ser Arg Gln Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1348

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1348

Gly Arg Thr Phe Ser Gly Gln Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1349

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1349

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1350

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1350

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Asn Met Gly

1 5 10

<210> 1351

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1351

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Asn Met Gly

1 5 10

<210> 1352

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Sequence

<400> 1352

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Ser Asn Met Gly

1 5 10

<210> 1353

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1353

Gly Arg Ser Phe Ser Ser Val Asn Met Gly

1 5 10

<210> 1354

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1354

Gly Arg Thr Phe Ser Met Gly

1 5

<210> 1355

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1355

Gly Arg Thr Val Gly Ser Tyr Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1356

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1356

Arg Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 1357

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1357

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 1358

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1358

Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Met Ala

1 5 10

<210> 1359

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1359

Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Met Thr

1 5 10

<210> 1360

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Sequence

<400> 1360

Gly Arg Asp Phe Ser Thr Tyr Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1361

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1361

Gly Arg Thr Phe Asn Thr Tyr Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1362

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1362

Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1363

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1363

Gly Arg Asp Phe Ser Thr Tyr Ser Met Gly

1 5 10

<210> 1364

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1364

Gly Asn Thr Phe Asp Thr Arg Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1365

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1365

Gly Arg Thr Arg Asp Ala Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1366

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1366

Gly Ser Thr Phe Ser Ile Lys Ala Met Gly

1 5 10

<210> 1367

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1367

Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 1368

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1368

Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1369

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1369

Val Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1370

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1370

Ala Ile Asp Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 1371

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1371

Val Ile Asp Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 1372

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1372

Ala Ile Thr Tyr Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Ser Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 1373

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1373

Ala Val Ile Trp Ser Gly Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1374

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1374

Ala Val Thr Trp Ser Gly Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1375

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1375

Ala Val Thr Arg Ser Gly Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1376

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1376

Cys Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1377

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1377

Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1378

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1378

Ser Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Ser Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1379

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1379

Ile Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1380

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1380

Ala Ile Ser Arg Ser Ser Phe Asn Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 1381

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1381

Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1382

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1382

Ala Phe Ile Ser Gly Arg Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1383

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1383

Gly Phe Ile Ser Gly Arg Gly Ser Ala Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1384

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1384

Pro Val Ser Tyr Gly Ser Gln Trp Leu Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 1385

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1385

Pro Val Ser Tyr Gly Ser Ser Trp Leu Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 1386

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1386

Pro Leu Ser Tyr Gly Ser Thr Trp Leu Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 1387

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1387

Gly Val Ser Phe Gly Ser Arg Trp Leu Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 1388

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1388

Gly Val Ser Tyr Gly Ser Arg Trp Leu Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 1389

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1389

Asn Pro Thr Tyr Gly Ser Asp Trp Asn Ala Glu Asn

1 5 10

<210> 1390

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1390

Asn Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Trp His Ala Glu Tyr

1 5 10

<210> 1391

<211> 20

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1391

Glu Arg Thr Trp Val Ser Asn Tyr Tyr Cys Ser Gly Asp Gly Asp Gly

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr Asp

20

<210> 1392

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1392

Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser

1 5 10

<210> 1393

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1393

Gly Lys Tyr Gly Met Lys Trp Arg Asp Gly Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 1394

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1394

Asp Arg Ser Ile Glu Val Gln Ile Ala Asp Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 1395

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1395

Val Leu Pro Thr Gly Gly Gly Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 1396

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1396

Val Leu Thr Thr Gly Gly Gly Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 1397

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1397

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Arg Gln

20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Pro Val Ser Tyr Gly Ser Gln Trp Leu Ala Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1398

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1398

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Arg Gln

20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Pro Val Ser Tyr Gly Ser Gln Trp Leu Ala Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1399

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1399

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Gln

20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val His

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Pro Val Ser Tyr Gly Ser Gln Trp Leu Ala Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1400

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1400

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65	70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85					90					95					
Ala	Ala	Pro	Val	Ser	Tyr	Gly	Ser	Gln	Trp	Leu	Ala	Asp	Tyr	Trp	Gly
100					105					110					
Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Asp
115					120					125					

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1401

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1401

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Arg Gln
 20 25 30
Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Ala Pro Val Ser Tyr Gly Ser Gln Trp Leu Ala Asp Tyr Trp Gly

				100				105				110			
Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Asp
				115				120				125			
Val	Pro	Asp	Tyr	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His				

130 135 140

<210> 1402

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1402

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Pro Val Ser Tyr Gly Ser Ser Trp Leu Ala Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1403

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1403

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asp Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Ala Ser Val

 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Pro Leu Ser Tyr Gly Ser Thr Trp Leu Ala Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

 115 120 125
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140

<210> 1404

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1404

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Ser
 20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Asp Trp Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala	Gly	Gly	Val	Ser	Phe	Gly	Ser	Arg	Trp	Leu	Ser	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Asp
			115					120					125		
Val	Pro	Asp	Tyr	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His				
			130					135					140		

<210> 1405

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1405

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1					5					10					15				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Arg	Ser	Phe	Ser	Ser	Val				
				20				25				30							
Asn	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val				
				35				40				45							
Ala	Val	Ile	Asp	Trp	Ser	Gly	Gly	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Thr	Asp	Ser	Val				
				50				55				60							
Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr				

65						70						75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85						90						95	
Ala	Ala	Gly	Val	Ser	Tyr	Gly	Ser	Arg	Trp	Leu	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly			
					100						105						110	
Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Asp			
					115						120						125	

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1406

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1406

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Gly

20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile

35 40 45

Thr Tyr Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg

50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met

65 70 75 80

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn

85 90 95

Pro Thr Tyr Gly Ser Asp Trp Asn Ala Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp

115 120 125

Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 1407

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1407

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Gly
20 25 30
Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
35 40 45
Thr Tyr Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg
50 55 60
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met
65 70 75 80
Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn
85 90 95
Pro Thr Tyr Gly Ser Asp Trp Asn Ala Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp
115 120 125
Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135
<210> 1408
<211> 140
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<
400> 1408
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Val Gly Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Val Ile Trp Ser Gly Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Asn Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Trp His Ala Glu Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp
 115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140

<210> 1409

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1409

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Val Gly Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

 35 40 45
 Ala Ala Val Thr Trp Ser Gly Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Asn Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Trp His Ala Glu Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1410

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1410

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Ser Gly Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asn Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Trp His Ala Glu Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1411

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1411

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Arg Ser Gly Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asn Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Trp His Ala Glu Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1412

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1412

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Val Thr Trp Ser Gly Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ala Asn Pro Thr Tyr Ser Gly Gly Trp His Ala Glu Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp
 115 120 125
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140

<210> 1413

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1413

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
 35 40 45
 Ser Cys Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
 Leu Leu Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Glu Arg Thr Trp Val Ser Asn Tyr Tyr Cys Ser Gly Asp Gly
 100 105 110

Asp Gly Tyr Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

130 135 140

His His His His His

145

<210> 1414

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1414

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr

20 25 30

Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Met Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1415

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1415

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr

20 25 30

Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1416

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1416

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Pro Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr

20 25 30

Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1417

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1417

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr

20 25 30

Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140
<210> 1418
<211> 142
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1418
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr
20 25 30
Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Ser Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140
<210> 1419

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1419

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr

20 25 30

Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1420

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1420

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr

20 25 30
 Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
 115 120 125
 Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
 130 135 140

<210> 1421

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1421

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Ala Thr Tyr
 20 25 30
 Ser Met Thr Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1422

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1422

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Ser Thr Tyr

20 25 30
Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1423

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1423

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Ser Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1424

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1424

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30
Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
Ala Ile Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

115 120 125
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1425

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1425

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Ser Thr Tyr

20 25 30
Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ser Val

35 40 45
Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gln Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Pro Arg Thr Trp Gly Glu Phe Pro Pro Thr Gln Tyr Asp Ser
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro
115 120 125
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1426

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1426

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asp Thr Arg
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ser Phe Asn Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Lys Tyr Gly Met Lys Trp Arg Asp Gly Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr
115 120 125
Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1427

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1427

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asp Thr Arg

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ser Phe Asn Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Ala Gly Lys Tyr Gly Met Lys Trp Arg Asp Gly Ala Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr

115 120 125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1428

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Sequence

<400> 1428

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asp Thr Arg
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ser Phe Asn Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Ala Gly Lys Tyr Gly Met Lys Trp Arg Asp Gly Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr
115 120 125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1429

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1429

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Glu Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asp Thr Arg
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ser Phe Asn Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Gly Lys Tyr Gly Met Lys Trp Arg Asp Gly Ala Asp Tyr Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr

115

120

125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130

135

140

<210> 1430

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1430

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asp Thr Arg

20

25

30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35

40

45

Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ser Phe Asn Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

50

55

60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Gly Lys Tyr Gly Met Lys Trp Arg Asp Gly Ala Asp Tyr Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr

115

120

125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130

135

140

<210>

1431

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1431

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asp Thr Arg

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Arg Ser Ser Phe Asn Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Gly Lys Tyr Gly Met Lys Trp Arg Asp Gly Ala Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr

115 120 125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1432

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1432

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Glu Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Arg Asp Ala Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Met His Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Ser Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Arg Ser Ile Glu Val Gln Ile Ala Asp Tyr Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr
115 120 125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His
130 135 140

<210> 1433

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1433

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ile Lys
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ala Phe Ile Ser Gly Arg Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Tyr Ile Val Leu Pro Thr Gly Gly Gly Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Glu Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp
 115 120 125
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1434

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1434

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ile Lys
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
 35 40 45

Ala Gly Phe Ile Ser Gly Arg Gly Ser Ala Lys Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Tyr Ile Val Leu Thr Thr Gly Gly Gly Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp
 115 120 125
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 1435

<211> 647

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> pcDNA3.4-mouse light chain
kappa-hIgG1-LALA-PG-20*GGS-3LEC89-20*GGS+G-IFNa2_R149A

<220><221> MISC_FEATURE

<223> P-956: pcDNA3.4-mouse light chain
kappa-hIgG1-LALA-PG-20*GGS-3LEC89-20*GGS+G-IFNa2_R149A

<400> 1435

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15
Ser Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
20 25 30
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
35 40 45
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
50 55 60

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
65 70 75 80
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
85 90 95
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
100 105 110
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly
115 120 125

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
130 135 140
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
180 185 190

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
225 230 235 240

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
260 265 270

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
305 310 315 320

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser
325 330 335

Val Asn Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
340 345 350

Leu Val Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser
355 360 365

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val
370 375 380

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
385 390 395 400

Cys Lys Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

405 410 415
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 420 425 430
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 435 440 445

 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480
 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 485 490 495
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 500 505 510

 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 515 520 525
 Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
 530 535 540
 Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
 545 550 555 560
 Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
 565 570 575

 Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu
 580 585 590
 Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 595 600 605
 Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
 610 615 620
 Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
 625 630 635 640

 Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 645

<210> 1436

<211> 647

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> P-957: pcDNA3.4-mouse Ig heavy

chain-3LEC89-20*GGS-hIgG1-LALA-PG-20*GGS+G-IFNa2_R149A

<400> 1436

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Phe Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe

35 40 45

Ser Val Asn Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg

50 55 60

Glu Leu Val Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp

65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr

85 90 95

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Lys Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

115 120 125

Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

165 170 175

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

180 185 190

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
195 200 205

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
210 215 220

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
225 230 235 240

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
245 250 255

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
260 265 270

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
275 280 285

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala
290 295 300

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
305 310 315 320

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
325 330 335

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
340 345 350

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
355 360 365

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
370 375 380

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
385 390 395 400

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
405 410 415

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
420 425 430

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 485 490 495
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 500 505 510
 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 515 520 525
 Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
 530 535 540

Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
 545 550 555 560
 Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
 565 570 575
 Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu
 580 585 590
 Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 595 600 605

Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
 610 615 620
 Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
 625 630 635 640
 Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

645

<210> 1437

<211> 421

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> P-958: pcDNA3.4-mouse Ig heavy

chain-3LEC89-20*GGS-hIgG1-LALA-PG-YT (hole)

<400>

1437

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Phe Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe

35 40 45

Ser Val Asn Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg

50 55 60

Glu Leu Val Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp

65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr

85 90 95

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Lys Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

115 120 125

Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

165 170 175

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

180 185 190

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

195 200 205

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

210 215 220

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 225 230 235 240
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 245 250 255

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 260 265 270
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 275 280 285
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala
 290 295 300
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 305 310 315 320

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 325 330 335
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 340 345 350
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 355 360 365
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu
 370 375 380

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 385 390 395 400
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 405 410 415

Leu Ser Pro Gly Lys
 420

<210> 1438

<211> 472

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> P-959: pcDNA3.4-mouse light chain kappa-hIgG1-LALA-PG-TY

(knob)-20*GGS+G-IFNa2_R149A

<400> 1438

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala

1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

20 25 30

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

35 40 45

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

50 55 60

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

65 70 75 80

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

85 90 95

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

100 105 110

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly

115 120 125

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

130 135 140

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

180 185 190

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

225 230 235 240
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 245 250 255

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 260 265 270
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 275 280 285
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 290 295 300
 Gly Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg
 305 310 315 320

 Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys
 325 330 335
 Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn
 340 345 350
 Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln
 355 360 365
 Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp
 370 375 380

 Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn
 385 390 395 400
 Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro
 405 410 415
 Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg
 420 425 430
 Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu
 435 440 445

 Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu
 450 455 460
 Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 465 470

<210> 1439

<211> 647

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> P-960: pcDNA3.4-mouse light chain kappa-hIgG1-LALA-PG-YT

(hole)-20*GGS-3LEC89-20*GGS+G-IFNa2_R149A

<400> 1439

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala

1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

20 25 30

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

35 40 45

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

50 55 60

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

65 70 75 80

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

85 90 95

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

100 105 110

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly

115 120 125

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

130 135 140

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

180 185 190

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys
195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
225 230 235 240

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
245 250 255

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
260 265 270

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
305 310 315 320

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser
325 330 335

Val Asn Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
340 345 350

Leu Val Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser
355 360 365

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val
370 375 380

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
385 390 395 400

Cys Lys Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
405 410 415

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
420 425 430

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 450 455 460

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480
 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 485 490 495
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 500 505 510
 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 515 520 525

Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
 530 535 540
 Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
 545 550 555 560
 Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
 565 570 575
 Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu
 580 585 590

Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 595 600 605
 Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
 610 615 620
 Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
 625 630 635 640
 Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 645

<210> 1440

<211> 647

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> P-961: pcDNA3.4-mouse Ig heavy

chain-3LEC89-20*GGS-hIgG1-LALA-PG-YT (hole)-20*GGS+G-IFNa2_R149A

<400> 1440

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Phe Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe

35 40 45

Ser Val Asn Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg

50 55 60

Glu Leu Val Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp

65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr

85 90 95

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Lys Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

115 120 125

Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

165 170 175

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

180 185 190

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

195 200 205

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

210 215 220

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
225 230 235 240

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
245 250 255

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
260 265 270

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
275 280 285

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala
290 295 300

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
305 310 315 320

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
325 330 335

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
340 345 350

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
355 360 365

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu
370 375 380

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
385 390 395 400

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
405 410 415

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
420 425 430

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
450 455 460

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

465 470 475 480
Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr

 485 490 495

Leu	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Lys	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu
500				505				510							
Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Gly	Asn	Gln
515				520				525							
Phe	Gln	Lys	Ala	Glu	Thr	Ile	Pro	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln
530				535				540							
Ile	Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu
545				550				555				560			

Thr	Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	
				565					570					575		
Leu	Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Gly	Val	Gly	Val	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu	
				580					585					590		
Met	Lys	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	
				595				600					605			
Thr	Leu	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	
	610					615					620					

Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
625 630 635 640
Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

<210> 1441

<211> 246

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> P-962: pcDNA3.4-mouse light chain kappa-hIgG1-LALA-PG-TY (knob)

<400> 1441

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala

1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

20 25 30

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

35 40 45

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

50 55 60

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

65 70 75 80

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

85 90 95

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

100 105 110

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly

115 120 125

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

130 135 140

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

180 185 190

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

225 230 235 240

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

245

<210> 1442

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1442

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

130 135 140

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

145 150 155 160

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

165 170 175

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

195 200 205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

210 215 220

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

225 230 235 240

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

245 250 255

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

260 265 270

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

275 280 285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu

305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys

355

<210> 1443

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1443

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45
 Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
 85 90 95
 Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

 100 105 110
 Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
 115 120 125
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
 130 135 140
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 145 150 155 160
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

 165 170 175
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 180 185 190
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 195 200 205
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 210 215 220
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

 225 230 235 240
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 245 250 255
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 260 265 270
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 275 280 285

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

290 295 300

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

305 310 315 320

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

325 330 335

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345 350

<210> 1444

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1444

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

130 135 140
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 145 150 155 160
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 165 170 175
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 180 185 190

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 195 200 205
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 210 215 220
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala
 225 230 235 240
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 245 250 255

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 260 265 270
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 275 280 285
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 290 295 300
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu
 305 310 315 320

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 325 330 335
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 340 345 350
 Leu Ser Pro Gly Lys
 355
 <210> 1445
 <211> 351
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1445

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
145 150 155 160

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
165 170 175

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
180 185 190

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
195 200 205

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
210 215 220

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 225 230 235 240
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 245 250 255
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 260 265 270

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 275 280 285
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 290 295 300
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 305 310 315 320
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 325 330 335

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345 350

<210> 1446

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1446

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 260 265 270
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 275 280 285
 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 290 295 300
 Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
 305 310 315 320
 Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu

325 330 335
 Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
 340 345 350
 Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu

355 360 365
 Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 370 375 380
 Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
 385 390 395 400
 Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
 405 410 415
 Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 420

<210> 1447

<211> 408

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1447

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile

100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
130	135	140
Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
145	150	155
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210	215	220
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly		
225	230	235
Gly Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg		
245	250	255
Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys		
260	265	270
Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn		
275	280	285
Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln		
290	295	300
Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp		
305	310	315
Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn		
325	330	335
Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro		
340	345	350

Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg
355 360 365

Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu
370 375 380

Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu
385 390 395 400

Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
405

<210> 1448

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1448

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Cys Asp Leu
 225 230 235 240
 Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala
 245 250 255
 Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp

 260 265 270
 Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu
 275 280 285
 Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe
 290 295 300
 Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys
 305 310 315 320
 Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val

 325 330 335
 Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser
 340 345 350
 Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys
 355 360 365
 Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile
 370 375 380

Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser

385 390 395 400

Lys Glu

<210> 1449

<211> 568

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1449

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

145 150 155 160

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

165	170	175	
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
180	185	190	
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
195	200	205	
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
210	215	220	
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
225	230	235	240
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro			
245	250	255	
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
260	265	270	
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val			
275	280	285	
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
290	295	300	
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
305	310	315	320
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
325	330	335	
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
340	345	350	
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
355	360	365	
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
370	375	380	
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
385	390	395	400
Gly Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg			
405	410	415	

Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys

420 425 430

Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn

435 440 445

Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln

450 455 460

Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp

465 470 475 480

Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn

485 490 495

Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro

500 505 510

Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg

515 520 525

Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu

530 535 540

Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu

545 550 555 560

Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

565

<210> 1450

<211> 538

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1450

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35	40	45	
Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
50	55	60	
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu			
65	70	75	80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys			
85	90	95	
Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
115	120	125	
Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala			
130	135	140	
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
145	150	155	160
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
165	170	175	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
180	185	190	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
195	200	205	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
210	215	220	
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala			
225	230	235	240
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
245	250	255	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
260	265	270	
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
275	280	285	

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
355 360 365

Ser Gly Gly Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
370 375 380

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe
385 390 395 400

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe
405 410 415

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
420 425 430

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala
435 440 445

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
450 455 460

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu
465 470 475 480

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe
485 490 495

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
500 505 510

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr
515 520 525

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
530 535

<210> 1451

<211> 526

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1451

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

130 135 140

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

145 150 155 160

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

165 170 175

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

180 185 190

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

195 200 205
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 210 215 220
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 225 230 235 240
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

 245 250 255
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 260 265 270
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 275 280 285
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 290 295 300
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 305 310 315 320
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 325 330 335
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
 340 345 350
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His
 355 360 365
 Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys

 370 375 380
 Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro
 385 390 395 400
 Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val
 405 410 415
 Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp
 420 425 430
 Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu

 435 440 445

Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val
 450 455 460
 Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val
 465 470 475 480
 Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr
 485 490 495
 Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe
 500 505 510
 Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 515 520 525
 <210> 1452
 <211> 514
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1452
 Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
 85 90 95
 Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 115 120 125

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ala Ala Ala Gly Cys Asp Leu
340 345 350

Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala
355 360 365

Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp

370 375 380
 Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu
 385 390 395 400
 Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe
 405 410 415

 Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys
 420 425 430
 Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val
 435 440 445
 Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser
 450 455 460
 Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys
 465 470 475 480

 Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile
 485 490 495
 Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser
 500 505 510
 Lys Glu

<210> 1453

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1453

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn
 20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50					55					60									
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Gly	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu				
65					70					75					80				
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Lys				
85					90					95									
Ala	Phe	Thr	Arg	Gly	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr				
100					105					110									
Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly				
115					120					125									
Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly				
130					135					140									
Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser				
145					150					155					160				
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Asp				
165					170					175									
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly				
180					185					190									
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile				
195					200					205									
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu				
210					215					220									
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His				
225					230					235					240				
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg				
245					250					255									
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys				
260					265					270									
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Ile	Glu				
275					280					285									
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr				
290					295					300									

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 385 390 395 400

Gly Lys

<210> 1454

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1454

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
 100 105 110

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 275 280 285
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 290 295 300

 Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 305 310 315 320
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
 325 330 335
 Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

340 345 350
 Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
 355 360 365

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 370 375 380
 Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
 385 390 395 400
 Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
 405 410 415
 Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 420 425 430

Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
 435 440 445

Leu Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1455

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1455

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85	90	95
Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly		
115	120	125
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
130	135	140
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser		
145	150	155
		160
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp		
165	170	175
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly		
180	185	190
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
195	200	205
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
210	215	220
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
225	230	235
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
245	250	255
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
260	265	270
Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
275	280	285
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
290	295	300
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
305	310	315
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
325	330	335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
385 390 395 400

Gly Lys

<210> 1456

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1456

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Gln Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255

 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 275 280 285
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 290 295 300
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 305 310 315 320

 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
 325 330 335
 Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
 340 345 350
 Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
 355 360 365

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
370 375 380

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
385 390 395 400

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
405 410 415

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
420 425 430

Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
435 440 445

Leu Arg Ser Lys Glu
450

<210> 1457

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1457

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100	105	110	
Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
115	120	125	
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
130	135	140	
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
145	150	155	160
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp			
165	170	175	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly			
180	185	190	
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
210	215	220	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
275	280	285	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
305	310	315	320
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
325	330	335	
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
340	345	350	

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
385 390 395 400

Gly Lys

<210> 1458

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1458

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130	135	140	
Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
145	150	155	160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
195	200	205	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
210	215	220	
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
225	230	235	240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
	245	250	255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
	260	265	270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
275	280	285	
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met			
290	295	300	
Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp			
305	310	315	320
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln			
	325	330	335
Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe			
340	345	350	
Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu			
355	360	365	
Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu			
370	375	380	

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
385 390 395 400

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
405 410 415

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
420 425 430

Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
435 440 445

Leu Arg Ser Lys Glu
450

<210> 1459

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1459

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115	120	125	
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
130	135	140	
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
145	150	155	160
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp			
165	170	175	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly			
180	185	190	
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
210	215	220	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu			
275	280	285	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
305	310	315	320
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
325	330	335	
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
340	345	350	
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
355	360	365	

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
385 390 395 400
Gly Lys

<210> 1460

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1460

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 275 280 285

 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 290 295 300
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 305 310 315 320
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
 325 330 335
 Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
 340 345 350

 Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
 355 360 365
 Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 370 375 380
 Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
 385 390 395 400

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
405 410 415

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
420 425 430

Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
435 440 445

Leu Arg Ser Lys Glu
450

<210> 1461

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1461

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

130 135 140
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 145 150 155 160
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 165 170 175
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 180 185 190
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 195 200 205

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 210 215 220
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala
 225 230 235 240
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 245 250 255
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 260 265 270

 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 275 280 285
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 290 295 300
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu
 305 310 315 320
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 325 330 335

 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 340 345 350
 Leu Ser Pro Gly Lys
 355
 <210> 1462
 <211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1462

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

130 135 140

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

145 150 155 160

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

165 170 175

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

195 200 205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

210 215 220

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

225 230 235 240

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

245 250 255

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

260 265 270

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

275 280 285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu

305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys

355

<210> 1463

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1463

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
 100 105 110

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 260 265 270
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 275 280 285
 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln

290	295	300	
Phe Gln Lys Ala Glu Thr	Ile Pro Val Leu His Glu Met	Ile Gln Gln	
305	310	315	320
Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr	Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp	Glu	
	325	330	335
Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr	Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp		
	340	345	350
Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu			
355	360	365	

Met	Lys	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile		
370				375						380							
Thr	Leu	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val		
385				390						395						400	
Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Ala	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln		
405						410						415					
Glu	Ser	Leu	Arg	Ser	Lys	Glu											
420																	

<210> 1464

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1464

Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly
1				5					10					15	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			20					25					30		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		35					40					45			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	50						55				60				

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125

 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255

 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 260 265 270
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 275 280 285
 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 290 295 300
 Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln

305						310						315						320
Ile	Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu			
325					330					335								
Thr	Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp			
340					345					350								
Leu	Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Gly	Val	Gly	Val	Ala	Glu	Thr	Pro	Leu			
355					360					365								
Met	Lys	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile			
370					375					380								
Thr	Leu	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val			
385					390					395					400			
Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Ala	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln			
405					410					415								
Glu	Ser	Leu	Arg	Ser	Lys	Glu												
420																		
<210>	1465																	
<211>	423																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Synthetic Sequence																	
<400>	1465																	
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly			
1				5				10				15						
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met			
20					25					30								
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His			
35					40					45								
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val			
50				55				60										
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr			
65					70					75					80			

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
260 265 270

Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
275 280 285

Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
290 295 300

Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
305 310 315 320

Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu

325 330 335

Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp

340 345 350

Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu

355 360 365

Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile

370 375 380

Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val

385 390 395 400

Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln

405 410 415

Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

420

<210> 1466

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1466

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160

 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 260 265 270
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 275 280 285

 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 290 295 300
 Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
 305 310 315 320
 Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
 325 330 335
 Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp

340					345					350					
Leu	Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Gly	Val	Gly	Val	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu
355					360					365					
Met	Lys	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile
370					375					380					
Thr	Leu	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val
385					390					395					400
Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Ala	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln
405					410					415					

Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
420

<210> 1467

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1467

Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly
1				5					10					15	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			20					25					30		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
			35				40					45			

Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
50						55					60				
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
65					70					75					80
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				85					90					95	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Ile
			100					105					110		

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 260 265 270
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 275 280 285
 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 290 295 300

 Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
 305 310 315 320
 Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
 325 330 335
 Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
 340 345 350
 Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Ala Glu Thr Pro Leu

	355					360					365				
Met	Lys	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile
370						375						380			
Thr	Leu	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val
385				390				395				400			
Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Ala	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln
405								410				415			
Glu	Ser	Leu	Arg	Ser	Lys	Glu									
420															
<210>	1468														
<211>	423														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	Synthetic Sequence														
<400>	1468														
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly
1				5				10				15			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
20						25						30			
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
35						40						45			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
50				55				60							
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
65				70				75				80			
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
85								90				95			
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Ile
100						105						110			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
115				120				125							

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255

 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 260 265 270
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 275 280 285
 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 290 295 300
 Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
 305 310 315 320

 Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
 325 330 335
 Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
 340 345 350
 Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu
 355 360 365
 Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile

370 375 380

Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val

385 390 395 400

Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln

405 410 415

Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu

420

<210> 1469

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1469

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
 165 170 175
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205

 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270

 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335

 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

385	390	395	400
Gly Lys			
<210>	1470		
<211>	453		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Sequence		
<400>	1470		
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly			
1	5	10	15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	20	25	30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	35	40	45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
50	55	60	
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
65	70	75	80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
	85	90	95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile			
	100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
130	135	140	
Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
145	150	155	160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	165	170	175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
290 295 300

Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
305 310 315 320

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
325 330 335

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
340 345 350

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
355 360 365

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
370 375 380

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
385 390 395 400

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
405 410 415

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

	420							425							430
Ala	Glu	Ile	Met	Ala	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Glu	Ser
	435							440					445		
Leu	Arg	Ser	Lys	Glu											
	450														
<210>	1471														
<211>	402														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	Synthetic Sequence														
<400>	1471														
Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1			5					10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Phe	Ser	Ser	Ile	Asn
			20					25					30		
Val	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Leu	Val
	35						40					45			
Ala	Arg	Ile	Thr	Asn	Leu	Gly	Leu	Pro	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65				70						75				80	
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr
			85						90					95	
Leu	Val	Ala	Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
	100							105					110		
Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly
	115							120					125		
Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
	130						135					140			
Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser
145				150						155					160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
 165 170 175
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 210 215 220

 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu
 275 280 285

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350

 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 1472

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1472

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

195	200	205
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
210	215	220
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
		320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 1473

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1473

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
 275 280 285
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 290 295 300

 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Val
 305 310 315 320
 Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val Ala
 325 330 335
 Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 340 345 350
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
 355 360 365

 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
 370 375 380
 Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 385 390 395 400
 Ser Ser

 <210> 1474
 <211> 402
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1474

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270

 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
 275 280 285
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 290 295 300
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn Ala
 305 310 315 320
 Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
 325 330 335

 Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 340 345 350
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
 355 360 365
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Ala
 370 375 380
 Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 385 390 395 400

Ser Ser

<210> 1475

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1475

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45

 Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
 85 90 95
 Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110

 Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
 165 170 175

 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu
275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
385 390 395 400

Gly Lys

<210> 1476

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1476

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
290 295 300

Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

305 310 315 320
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

 325 330 335

Lys	Ala	Glu	Thr	Ile	Pro	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Ile	Phe
340					345					350					
Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Thr	Leu
355					360					365					
Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu
370					375					380					
Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Gly	Val	Gly	Val	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	Lys
385					390					395					400

Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr	Leu
405						410					415				
Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val	Arg
420						425					430				
Ala	Glu	Ile	Met	Ala	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Glu	Ser
435						440					445				
Leu	Arg	Ser	Lys	Glu											
450															

<210> 1477

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1477

Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1			5					10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Phe	Ser	Ser	Ile	Asn
		20					25					30			
Val	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Leu	Val
	35					40					45				
Ala	Arg	Ile	Thr	Asn	Leu	Gly	Leu	Pro	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys

50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
 85 90 95
 Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 130 135 140
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 145 150 155 160
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 165 170 175
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 180 185 190

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 195 200 205
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 210 215 220
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala
 225 230 235 240
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 245 250 255

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 260 265 270
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 275 280 285
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu
305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 1478

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1478

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
1 5 10 15

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn Ala Met
20 25 30

Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ala
35 40 45

Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met
65 70 75 80

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Ala Phe
85 90 95

Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr
 165 170 175
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
 180 185 190
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 195 200 205
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 210 215 220
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 225 230 235 240
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 245 250 255
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 260 265 270
 Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 275 280 285
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
 290 295 300
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
 305 310 315 320
 Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 325 330 335
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 340 345 350
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 355 360 365
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 370 375 380

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
385 390 395 400

<210> 1479

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1479

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210	215	220
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly		
225	230	235
		240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
245	250	255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser		
260	265	270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys		
275	280	285
Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu		
290	295	300
Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg		
305	310	315
His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys		
325	330	335
Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn		
340	345	350
Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu		
355	360	365
Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala		
370	375	380
Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu		
385	390	395
Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr		
405	410	415
Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala		
420	425	430

Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu

435 440 445

Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1480

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1480

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp

165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 210 215 220

 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 275 280 285

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350

 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 1481

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1481

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp

165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

210 215 220
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320

 Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 1482

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1482

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95

 Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160

 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
275 280 285

Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
290 295 300

Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
305 310 315 320

His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
325 330 335

Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
340 345 350

Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
355 360 365

Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
370 375 380

Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
385 390 395 400

Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
405 410 415

Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
420 425 430

Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
435 440 445

Arg Ser Lys Glu
450

<210> 1483

<211> 627

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1483

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
210 215 220

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270

 Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335

 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 385 390 395 400

 Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 420 425 430
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys Asp
 450 455 460

 Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu
 465 470 475 480
 Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His
 485 490 495

Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala
500 505 510

Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu
515 520 525

Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp
530 535 540

Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys
545 550 555 560

Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp
565 570 575

Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu
580 585 590

Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu
595 600 605

Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg
610 615 620

Ser Lys Glu
625

<210> 1484

<211> 577

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1484

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln
165 170 175

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly Ser
180 185 190

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Val
195 200 205

Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val Ala
210 215 220

Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr Gly
225 230 235 240

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
245 250 255

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu
260 265 270

Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
275 280 285

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
290 295 300

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 325 330 335

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys
 340 345 350
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 355 360 365
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 370 375 380
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 385 390 395 400

 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 405 410 415
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 420 425 430
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 435 440 445
 Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 450 455 460

 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
 465 470 475 480
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 485 490 495
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 500 505 510
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 515 520 525

 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 530 535 540
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 545 550 555 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570 575

Lys

<210> 1485

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1485

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
275 280 285

Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
290 295 300

Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
305 310 315 320

His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
325 330 335

Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
340 345 350

Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
355 360 365

Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
370 375 380

Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
385 390 395 400

Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
405 410 415

Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala

420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
 435 440 445

Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1486

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1486

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

130 135 140

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

145 150 155 160

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125

 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

[illegible]

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr

		260							265								270
Leu	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu		
		275						280					285				
Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Gly	Asn	Gln		
		290					295					300					
Phe	Gln	Lys	Ala	Glu	Thr	Ile	Pro	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln		
305					310						315				320		
Ile	Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu		
				325					330					335			
Thr	Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp		
		340						345					350				
Leu	Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Gly	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu		
		355					360					365					
Met	Lys	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile		
	370					375					380						
Thr	Leu	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val		
385				390						395					400		
Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Ala	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln		
			405						410					415			
Glu	Ser	Leu	Arg	Ser	Lys	Glu											
		420															
<210>	1489																
<211>	357																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Synthetic Sequence																
<400>	1489																
Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
1			5						10					15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Phe	Ser	Ser	Ile	Asn		
			20						25					30			

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
130 135 140

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
145 150 155 160

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
165 170 175

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
195 200 205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
210 215 220

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
225 230 235 240

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
245 250 255

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
260 265 270

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

275 280 285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys

355

<210> 1490

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1490

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 260 265 270
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 275 280 285
 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 290 295 300

 Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
 305 310 315 320
 Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
 325 330 335
 Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
 340 345 350
 Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu

355					360					365						
Met	Lys	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	
370					375					380						
Thr	Leu	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	
385					390					395					400	
Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Ala	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	
405					410					415						
Glu					Ser					Leu					Arg	
420																
<210>					1491											
<211>					423											
<212>					PRT											
<213>					Artificial Sequence											
<220><223>					Synthetic Sequence											
<400>					1491											
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	
1					5					10					15	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	
20					25					30						
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	
35					40					45						
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	
50					55					60						
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	
65					70					75					80	
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
85					90					95						
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Gln	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
100					105					110						
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
115					120					125						

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255

 Ser Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 260 265 270
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu
 275 280 285
 Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
 290 295 300
 Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
 305 310 315 320

 Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
 325 330 335
 Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
 340 345 350
 Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu
 355 360 365
 Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile

370 375 380
 Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
 385 390 395 400
 Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
 405 410 415
 Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 420
 <210> 1492
 <211> 647
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1492
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn
 20 25 30
 Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
 85 90 95
 Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 165 170 175
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
 180 185 190
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
 195 200 205

 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 210 215 220
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 225 230 235 240
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 245 250 255
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 260 265 270

 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 275 280 285
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 290 295 300
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 305 310 315 320
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 325 330 335

 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 340 345 350
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 355 360 365
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 370 375 380
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

385 390 395 400

 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
 405 410 415
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 420 425 430
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 450 455 460

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Cys Asp Leu Pro
 465 470 475 480
 Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln
 485 490 495
 Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe
 500 505 510
 Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr
 515 520 525

 Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser
 530 535 540
 Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe
 545 550 555 560
 Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile
 565 570 575
 Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile
 580 585 590

 Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu
 595 600 605
 Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met
 610 615 620
 Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys
 625 630 635 640

Glu His His His His His His

645

<210> 1493

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1493

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His

85 90 95

Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp

165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320

 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 1494

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1494

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210	215	220	
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
225	230	235	240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
	245	250	255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
	260	265	270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
	275	280	285
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met			
	290	295	300
Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp			
305	310	315	320
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln			
	325	330	335
Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe			
	340	345	350
Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu			
	355	360	365
Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu			
	370	375	380
Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys			
385	390	395	400
Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu			
	405	410	415
Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg			
	420	425	430
Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser			
	435	440	445
Leu Arg Ser Lys Glu			
	450		

<210> 1495

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1495

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn
20 25 30

Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His
85 90 95

Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270

 Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335

 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 385 390 395 400

Gly Lys

<210> 1496

<211> 627

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1496

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His

85 90 95

Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp

165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

210 215 220

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300

 Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 385 390 395 400
 Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 420 425 430

 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys Asp
 450 455 460
 Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu
 465 470 475 480

Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His
485 490 495

Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala
500 505 510

Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu
515 520 525

Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp
530 535 540

Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys
545 550 555 560

Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp
565 570 575

Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu
580 585 590

Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu
595 600 605

Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg
610 615 620

Ser Lys Glu

625

<210> 1497

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1497

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Arg Leu Ser Phe Asp Asn Thr Ala Phe Tyr Thr Ser Ala Ile
 100 105 110

 Arg Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 165 170 175

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr
 180 185 190
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 195 200 205
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 210 215 220
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 225 230 235 240

 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 245 250 255
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 260 265 270
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 275 280 285

Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
290 295 300

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
305 310 315 320

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
325 330 335

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
340 345 350

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
355 360 365

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
370 375 380

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
385 390 395 400

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
405 410

<210> 1498

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1498

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

 130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
 275 280 285
 Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
 290 295 300
 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
 305 310 315 320

His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys

325 330 335

Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn

340 345 350

Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu

355 360 365

Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala

370 375 380

Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu

385 390 395 400

Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr

405 410 415

Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala

420 425 430

Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu

435 440 445

Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1499

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1499

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Gly

20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile

35 40 45

Thr Tyr Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg

50 55 60
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met
 65 70 75 80
 Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn
 85 90 95
 Pro Thr Tyr Gly Ser Asp Trp Asn Ala Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 165 170 175
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

 180 185 190
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 1500

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1500

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85	90	95	
Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
100	105	110	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
115	120	125	
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
130	135	140	
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
145	150	155	160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
165	170	175	
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
180	185	190	
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
195	200	205	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
210	215	220	
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
225	230	235	240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
245	250	255	
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
260	265	270	
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys			
275	280	285	
Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu			
290	295	300	
Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg			
305	310	315	320
His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys			
325	330	335	

Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn

340 345 350
 Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
 355 360 365
 Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
 370 375 380
 Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
 385 390 395 400
 Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr

405 410 415
 Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
 420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
 435 440 445

Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1501

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1501

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

 130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
 275 280 285
 Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
 290 295 300
 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
 305 310 315 320

His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys

325 330 335

Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn

340 345 350

Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu

355 360 365

Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala

370 375 380

Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu

385 390 395 400

Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr

405 410 415

Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala

420 425 430

Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu

435 440 445

Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1502

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1502

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Val Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Ser Gly Gly Gly Val Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95
 Leu Trp Pro Pro Arg Ala Ser Pro Gly Gly Arg Val Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

 115 120 125
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 145 150 155 160
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 165 170 175
 Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 180 185 190
 Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 195 200 205
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 210 215 220
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 225 230 235 240
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

 245 250 255
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 260 265 270
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu
 275 280 285
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 290 295 300

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

305 310 315 320

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

325 330 335

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

340 345 350

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser

355 360 365

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

370 375 380

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

385 390 395 400

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 1503

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1503

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gly Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Ser Gly Gly Gly Val Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85	90	95	
Leu Trp Pro Pro Arg Val Ser Pro Gly Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
115	120	125	
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
130	135	140	
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
145	150	155	160
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
165	170	175	
Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
180	185	190	
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
195	200	205	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
210	215	220	
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
225	230	235	240
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
245	250	255	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
260	265	270	
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu			
275	280	285	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
290	295	300	
Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
305	310	315	320
Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
325	330	335	

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

340 345 350
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
 355 360 365
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 370 375 380
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 1504

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1504

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Thr Ser Ser Met Asn
 20 25 30
 Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val
 35 40 45

Ala Gly Ile Ser Gly Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95
 Leu Trp Pro Pro Arg Ala Ser Pro Gly Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

115	120	125	
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
130	135	140	
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
145	150	155	160
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
165	170	175	
Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
180	185	190	
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
195	200	205	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
210	215	220	
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
225	230	235	240
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
245	250	255	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
260	265	270	
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu			
275	280	285	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
290	295	300	
Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
305	310	315	320
Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
325	330	335	
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
340	345	350	
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser			
355	360	365	

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
370 375 380

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
385 390 395 400

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 1505
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 1505

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270

 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
 275 280 285
 Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
 290 295 300
 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
 305 310 315 320
 His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
 325 330 335

 Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
 340 345 350
 Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
 355 360 365
 Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
 370 375 380
 Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
 385 390 395 400

 Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr

405 410 415
 Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
 420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
 435 440 445
 Arg Ser Lys Glu
 450
 <210> 1506
 <211> 411
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223
 > Synthetic Sequence
 <400> 1506
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Gly Trp Asn Asp Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Ser Val Ser Leu Tyr Gly Leu Glu Lys Ser Ser Ala Tyr Thr
 100 105 110
 Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 180 185 190

 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 195 200 205
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 210 215 220
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 225 230 235 240
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 245 250 255

 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 260 265 270
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser
 275 280 285
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 290 295 300
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 305 310 315 320

 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
 325 330 335
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 340 345 350
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 355 360 365
 Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 370 375 380

 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 385 390 395 400

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

405

410

<210> 1507

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1507

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20

25

30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35

40

45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50

55

60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65

70

75

80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85

90

95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100

105

110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115

120

125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130

135

140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145

150

155

160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165

170

175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180

185

190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
 275 280 285
 Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
 290 295 300
 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
 305 310 315 320
 His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
 325 330 335
 Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
 340 345 350
 Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
 355 360 365
 Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
 370 375 380
 Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
 385 390 395 400
 Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
 405 410 415
 Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
 420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu

435 440 445

Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1508

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1508

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

225 230 235 240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

260 265 270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys

275 280 285
Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu

290 295 300
Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg

305 310 315 320
His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys

325 330 335
Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn

340 345 350
Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu

355 360 365
Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala

370 375 380
Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu

385 390 395 400
Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr

405 410 415
Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala

420 425 430

Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
435 440 445

Arg Ser Lys Glu
450

<210> 1509

<211> 577

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1509

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
20 25 30
Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95
Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln
165 170 175

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser

180 185 190
Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg
195 200 205
Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
210 215 220
Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly
225 230 235 240
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu Gln

245 250 255
Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His Val
260 265 270
Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
275 280 285
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
290 295 300
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

305 310 315 320
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
325 330 335
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys
340 345 350
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
355 360 365
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

370 375 380
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385 390 395 400
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
405 410 415
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

420 425 430
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

435 440 445
Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

450 455 460
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr

465 470 475 480
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

485 490 495
Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

500 505 510
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

515 520 525
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

530 535 540
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

545 550 555 560
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

565 570 575
Lys

<210> 1510

<211> 577

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1510

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His

85 90 95

Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln

165 170 175

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly Ser

180 185 190

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Val

195 200 205

Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val Ala

210 215 220

Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr Gly

225 230 235 240

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

245 250 255

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu

260 265 270

Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

275 280 285
 Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

 290 295 300
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 325 330 335
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys
 340 345 350
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

 355 360 365
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 370 375 380
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 385 390 395 400
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 405 410 415
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

 420 425 430
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 435 440 445
 Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 450 455 460
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 465 470 475 480
 Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

 485 490 495
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 500 505 510
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 515 520 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
530 535 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

545 550 555 560

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

565 570 575

Lys

<210> 1511

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1511

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp

165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

210 215 220

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270

Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

305 310 315 320

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

385	390	395	400
Gly Lys			
<210>	1512		
<211>	402		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Sequence		
<400>	1512		
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn			
	20	25	30
Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val			
	35	40	45
Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys			
	50	55	60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu			
65	70	75	80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His			
	85	90	95
Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr			
	100	105	110
Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
	130	135	140
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
145	150	155	160
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp			
	165	170	175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

180 185 190
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

210 215 220
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270
Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

275 280 285
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

290 295 300
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

305 310 315 320
Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

340 345 350
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

370 375 380
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 1513

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1513

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys

275 280 285
Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
290 295 300
Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
305 310 315 320
His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
325 330 335
Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn

340 345 350
Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
355 360 365
Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
370 375 380
Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
385 390 395 400
Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr

405 410 415
Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
420 425 430
Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
435 440 445
Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1514

<211> 627

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1514

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30
Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His

85 90 95
Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp

165 170 175
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
210 215 220
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
245 250 255
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270
Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
275 280 285
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320
Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

385 390 395 400
Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
420 425 430
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

435 440 445
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys Asp

450 455 460
Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu
465 470 475 480
Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His
485 490 495
Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala
500 505 510
Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu

515 520 525
Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp
530 535 540
Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys
545 550 555 560
Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp
565 570 575
Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu

580 585 590
Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu
595 600 605
Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg
610 615 620
Ser Lys Glu

625

<210> 1515

<211> 577

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1515

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp

165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

210 215 220

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

 385 390 395 400
 Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 420 425 430
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Val

 450 455 460
 Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu
 465 470 475 480
 Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met
 485 490 495

Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu
500 505 510
Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly Arg
515 520 525
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu Gln Met
530 535 540
Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His Val Ser
545 550 555 560
Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
565 570 575
Ser

<210> 1516

<211> 577

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1516

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
20 25 30
Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95
Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln

165 170 175

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser

180 185 190

Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg

195 200 205

Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala

210 215 220

Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

225 230 235 240

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu Gln

245 250 255

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His Val

260 265 270

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

275 280 285

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

325 330 335

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys

340 345 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

355 360 365
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

370 375 380
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
385 390 395 400
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
405 410 415
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
420 425 430
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

435 440 445
Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
450 455 460
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
465 470 475 480
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
485 490 495
Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

500 505 510
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
515 520 525
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
530 535 540
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
545 550 555 560
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

565 570 575
Lys

<210> 1517

<211> 802

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1517

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln

165 170 175

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser

180 185 190

Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg

195 200 205

Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala

210 215 220

Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

225 230 235 240

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu Gln

245 250 255

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His Val

260 265 270

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

275 280 285

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

290 295 300

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

325 330 335

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys

340 345 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

355 360 365

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

370 375 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

385 390 395 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

405 410 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

420 425 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

435 440 445

Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

450 455 460

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

465 470 475 480
 Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

 485 490 495
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 500 505 510
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 515 520 525
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 530 535 540
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

 545 550 555 560
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 565 570 575
 Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 580 585 590
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 595 600 605
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

 610 615 620
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys Asp Leu
 625 630 635 640
 Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala
 645 650 655
 Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp
 660 665 670
 Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu

 675 680 685
 Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe
 690 695 700
 Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys
 705 710 715 720

Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val
725 730 735
Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser
740 745 750
Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys
755 760 765
Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile
770 775 780
Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser
785 790 795 800
Lys Glu

<210> 1518

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1518

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Arg Leu Ser Phe Asp Asn Thr Ala Phe Tyr Thr Ser Ala Ile
100 105 110

Arg Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr

180 185 190

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

195 200 205

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

210 215 220

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

225 230 235 240

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

245 250 255

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

260 265 270

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

275 280 285

Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

290 295 300

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro

305 310 315 320

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val

325 330 335

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

340 345 350

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

355 360 365
Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

370 375 380
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
385 390 395 400
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

405 410

<210> 1519

<211> 411

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1519

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Asn Asp Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ser Val Ser Leu Tyr Gly Leu Glu Lys Ser Ser Ala Tyr Thr
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 180 185 190
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 195 200 205

 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 210 215 220
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 225 230 235 240
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 245 250 255
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 260 265 270

 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser
 275 280 285
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 290 295 300
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 305 310 315 320
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
 325 330 335

 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 340 345 350
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 355 360 365
 Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 370 375 380
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

385 390 395 400

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

405 410

<210> 1520

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1520

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
275 280 285
Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
290 295 300
Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
305 310 315 320
His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
325 330 335
Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
340 345 350
Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
355 360 365
Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
370 375 380
Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
385 390 395 400
Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
405 410 415
Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala

420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
 435 440 445
 Arg Ser Lys Glu
 450
 <210> 1521
 <211> 632
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1521
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Lys Ile Thr Asn Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Ala Gln
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Gly Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95
 Leu Asp Thr Thr Gly Trp Gly Pro Pro Pro Tyr Gln Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 145 150 155 160
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175
 Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 180 185 190
 Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 195 200 205
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

 210 215 220
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 225 230 235 240
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 245 250 255
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 260 265 270
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu

 275 280 285
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 290 295 300
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 305 310 315 320
 Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 325 330 335
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

 340 345 350
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 355 360 365
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 370 375 380
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

 405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 420 425 430
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 435 440 445
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 450 455 460
 Gly Gly Ser Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg

 465 470 475 480
 Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys
 485 490 495
 Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn
 500 505 510
 Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln
 515 520 525
 Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp

 530 535 540
 Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn
 545 550 555 560
 Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro
 565 570 575
 Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg
 580 585 590
 Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu

 595 600 605
 Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu
 610 615 620
 Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 625 630
 <210> 1522
 <211> 541
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1522

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Asn Gln Ala Ser Ile Phe Cys Arg Ser Ser Leu Gly Leu Val His Arg
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser His Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val
130 135 140

Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Ser His Asn Leu His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly
165 170 175

Leu Gln Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Ala Tyr
180 185 190

Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Gly Ser Val Val Gly Asp Trp Tyr Phe

225 230 235 240
 Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270

 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 275 280 285
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 290 295 300
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
 305 310 315 320
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 325 330 335

 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 340 345 350
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 355 360 365
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 370 375 380
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 385 390 395 400

 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln
 405 410 415
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 420 425 430
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser
 435 440 445
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
 450 455 460

 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 465 470 475 480

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
485 490 495

Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
500 505 510

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
515 520 525

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
530 535 540

<210> 1523
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 1523

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
 275 280 285
 Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu

 290 295 300
 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
 305 310 315 320
 His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
 325 330 335
 Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
 340 345 350
 Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu

 355 360 365
 Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
 370 375 380
 Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu

385 390 395 400
 Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
 405 410 415
 Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala

 420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
 435 440 445
 Arg Ser Lys Glu
 450
 <210> 1524
 <211> 533
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1524
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

 20 25 30
 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr

 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
 115 120 125
 Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys

130 135 140
 Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

 145 150 155 160
 Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile

 165 170 175
 Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys

 180 185 190
 Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu

 195 200 205
 Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser

 210 215 220
 Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr

 225 230 235 240
 Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

 245 250 255
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

 260 265 270
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

 275 280 285
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

 290 295 300
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

 305 310 315 320
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

 325 330 335
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

 340 345 350
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

 355 360 365
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

 370 375 380

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
385 390 395 400
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
405 410 415
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
420 425 430
Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
435 440 445
Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
450 455 460
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
465 470 475 480
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
485 490 495
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
500 505 510
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
515 520 525
Leu Ser Pro Gly Lys
530
<210
> 1525
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 1525
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys

275 280 285

Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu

290 295 300
 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg

 305 310 315 320
 His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
 325 330 335
 Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
 340 345 350
 Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
 355 360 365
 Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala

 370 375 380
 Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
 385 390 395 400
 Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
 405 410 415
 Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
 420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu

 435 440 445
 Arg Ser Lys Glu
 450
 <210> 1526
 <211> 533
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1526
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
 20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln

115 120 125

Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys

130 135 140

Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

145 150 155 160

Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile

165 170 175

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys

180 185 190

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu

195 200 205

Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser

210 215 220

Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

245 250 255

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

275 280 285
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

 290 295 300
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 305 310 315 320
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 325 330 335
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 340 345 350
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

 355 360 365
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 370 375 380
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 385 390 395 400
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 405 410 415
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

 420 425 430
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 435 440 445
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 450 455 460
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 465 470 475 480
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

 485 490 495
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 500 505 510
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 515 520 525

Leu Ser Pro Gly Lys

530

<210> 1527

<211> 759

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1527

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

260 265 270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser

275 280 285
Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro
290 295 300

Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu
305 310 315 320
Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser

325 330 335
Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly

340 345 350
Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala
355 360 365

Val Ser Phe Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro
370 375 380

Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu

385 390 395 400
Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu

405 410 415
Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly
420 425 430

Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser

435 440 445
 Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln

 450 455 460
 Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu
 465 470 475 480
 Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu
 485 490 495
 Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys
 500 505 510
 Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val

 515 520 525
 Ser Phe Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys
 530 535 540
 Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro
 545 550 555 560
 Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser
 565 570 575
 Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln

 580 585 590
 Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Arg
 595 600 605
 Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala
 610 615 620
 Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala
 625 630 635 640
 Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly

 645 650 655
 Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro
 660 665 670
 Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser
 675 680 685

Phe Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln
690 695 700

Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile

705 710 715 720

Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala
725 730 735

Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln Val
740 745 750

Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
755

<210> 1528

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1528

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

130

135

140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Ser Gly

145

150

155

160

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

165

170

175

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

180

185

190

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

195

200

205

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr

210

215

220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225

230

235

240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245

250

255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260

265

270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275

280

285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290

295

300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305

310

315

320

Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325

330

335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro

340

345

350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val

355

360

365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 1529

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1529

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255

 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
 275 280 285
 Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
 290 295 300
 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
 305 310 315 320

 His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
 325 330 335
 Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
 340 345 350
 Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
 355 360 365
 Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala

370 375 380

Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
 385 390 395 400
 Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
 405 410 415
 Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
 420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
 435 440 445

Arg Ser Lys Glu
 450

<210> 1530

<211> 438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1530

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
 1 5 10 15
 Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
 20 25 30
 Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
 35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
 50 55 60
 Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
 65 70 75 80
 Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
 85 90 95
 Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125
 Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
 130 135 140
 Gln Phe Gln Thr Leu Val Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 165 170 175

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 180 185 190
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 195 200 205
 Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 210 215 220
 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 225 230 235 240

 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 245 250 255
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 260 265 270
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 275 280 285
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 290 295 300

 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 305 310 315 320
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 325 330 335
 Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 340 345 350
 Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

355 360 365

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
370 375 380

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys
385 390 395 400

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
405 410 415

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
420 425 430

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 1531

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1531

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
 275 280 285
 Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
 290 295 300

 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
 305 310 315 320
 His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
 325 330 335
 Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
 340 345 350
 Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu

355 360 365
 Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
 370 375 380
 Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
 385 390 395 400
 Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
 405 410 415
 Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
 420 425 430

 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
 435 440 445
 Arg Ser Lys Glu
 450
 <210> 1532
 <211> 508
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1532
 Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
 1 5 10 15
 Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
 20 25 30

 Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
 35 40 45
 Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
 50 55 60
 Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
 85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Ser Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
275 280 285

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
290 295 300

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
305 310 315 320

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
325 330 335

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

[illegible]

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys

275 280 285
 Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
 290 295 300
 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
 305 310 315 320
 His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
 325 330 335
 Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn

340 345 350
 Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
 355 360 365
 Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
 370 375 380
 Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
 385 390 395 400
 Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr

405 410 415
 Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
 420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
 435 440 445
 Arg Ser Lys Glu
 450

<210> 1534

<211> 438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1534

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30
 Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
 50 55 60
 Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

 65 70 75 80
 Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
 85 90 95
 Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110
 Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125
 Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

 130 135 140
 Gln Phe Gln Thr Leu Val Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 180 185 190
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

 195 200 205
 Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 210 215 220
 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 225 230 235 240
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 245 250 255
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

 260 265 270

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
275 280 285

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
290 295 300

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
305 310 315 320

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
325 330 335

Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
340 345 350

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
355 360 365

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
370 375 380

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys
385 390 395 400

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
405 410 415

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
420 425 430

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 1535

<211> 663

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1535

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
 50 55 60
 Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
 65 70 75 80
 Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
 85 90 95
 Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110
 Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125
 Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
 130 135 140
 Gln Phe Gln Thr Leu Val Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 180 185 190
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 195 200 205
 Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 210 215 220
 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 225 230 235 240
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 245 250 255
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 260 265 270
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

275 280 285
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 290 295 300
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 305 310 315 320
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

 325 330 335
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 340 345 350
 Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 355 360 365
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 370 375 380
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

 385 390 395 400
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 405 410 415
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 420 425 430
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

 450 455 460
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 485 490 495
 Gly Ser Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 500 505 510
 Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu

 515 520 525

Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln
530 535 540

Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
545 550 555 560

Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
565 570 575

Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp

580 585 590

Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu
595 600 605

Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
610 615 620

Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
625 630 635 640

Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln

645 650 655

Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
660

<210> 1536

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1536

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln

35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95
Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110
Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125
Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175
Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Ser Gly Gly Ser
210 215 220
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
275 280 285
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
290 295 300
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

305 310 315 320
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 325 330 335
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 340 345 350
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

 355 360 365
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val
 370 375 380
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 385 390 395 400
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 405 410 415
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly

 420 425 430
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 435 440 445
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 450 455 460
 Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 465 470 475 480
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

 485 490 495
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 500 505

<210> 1537

<211> 733

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1537

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser

1 5 10 15
 Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
 20 25 30

 Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
 35 40 45
 Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
 50 55 60
 Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
 85 90 95

 Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
 100 105 110
 Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
 115 120 125
 Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
 130 135 140
 Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
 145 150 155 160

 Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
 165 170 175
 Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
 180 185 190
 Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
 195 200 205
 Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Ser Gly Gly Ser
 210 215 220

 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
275 280 285

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
290 295 300

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
305 310 315 320

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
325 330 335

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
340 345 350

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
355 360 365

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val
370 375 380

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
385 390 395 400

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg
405 410 415

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
420 425 430

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
435 440 445

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
450 455 460

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
465 470 475 480

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
485 490 495

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly

500 505 510
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 515 520 525
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 530 535 540

 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 545 550 555 560
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser
 565 570 575
 Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile
 580 585 590
 Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln
 595 600 605

 Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu
 610 615 620
 His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser
 625 630 635 640
 Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu
 645 650 655
 Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly
 660 665 670

 Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg
 675 680 685
 Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser
 690 695 700
 Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser
 705 710 715 720
 Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 725 730

<210> 1538

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1538

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
 275 280 285
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 290 295 300
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Val

305 310 315 320
 Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val Ala
 325 330 335
 Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 340 345 350
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
 355 360 365
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Leu

370 375 380
 Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 385 390 395 400
 Ser Ser

<210> 1539

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1539

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

210 215 220

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro

325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365
Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445
Ser Pro Gly Lys

450

<210> 1540

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1540

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Ser Gly Cys Asn Gly Arg Cys

225 230

<210> 1541

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1541

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly Lys Ser Gly Cys Asn Gly Arg Cys
450 455

<210> 1542

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1542

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Gly

20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile

35 40 45

Thr Tyr Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg

50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met

65 70 75 80

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn

85 90 95

Pro Thr Tyr Gly Ser Asp Trp Asn Ala Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

180 185 190

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

 305 310 315 320
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 1543
 <211> 411
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence

<400> 1543

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Asn Asp Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Val Ser Leu Tyr Gly Leu Glu Lys Ser Ser Ala Tyr Thr

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

180 185 190

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

195 200 205

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

210 215 220

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

225 230 235 240

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
245 250 255
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
260 265 270
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser
275 280 285
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
290 295 300
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
305 310 315 320
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
325 330 335
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
340 345 350
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
355 360 365
Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
370 375 380
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
385 390 395 400
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
405 410

<210> 1544

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1544

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Leu Ser Phe Asp Asn Thr Ala Phe Tyr Thr Ser Ala Ile
100 105 110

Arg Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr
180 185 190

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
195 200 205

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
210 215 220

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
225 230 235 240

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
245 250 255

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
260 265 270

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

275 280 285
Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
290 295 300

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
305 310 315 320
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
325 330 335
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
340 345 350
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
355 360 365

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
370 375 380
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
385 390 395 400
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
405 410

<210> 1545

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1545

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys

275 280 285

Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu

290 295 300

Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg

305 310 315 320
His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys

 325 330 335
Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn

 340 345 350
Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu

 355 360 365
Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala

 370 375 380
Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu

385 390 395 400
Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr

 405 410 415
Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala

 420 425 430
Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu

 435 440 445
Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1546

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1546

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys

275 280 285

Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu

290 295 300
Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg

305 310 315 320
His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys

325 330 335
Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn

340 345 350
Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu

355 360 365
Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala

370 375 380
Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu

385 390 395 400
Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr

405 410 415
Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala

420 425 430
Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu

435 440 445
Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1547

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1547

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp

165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

210 215 220

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270

Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

275 280 285
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

290 295 300
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320
Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
385 390 395 400
Gly Lys

<210> 1548

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1548

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys

275 280 285

Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met Leu

290 295 300

Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp Arg

305 310 315 320
 His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln

 325 330 335
 Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Ile Phe
 340 345 350
 Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp Leu
 355 360 365
 Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 370 375 380
 Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn

 385 390 395 400
 Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu
 405 410 415
 Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 420 425 430
 Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg
 435 440 445
 Leu Arg Arg Lys Glu
 450

 <210
 > 1549
 <211> 402
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1549
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
 35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp

165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

210 215 220

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270

Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

290 295 300
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

305 310 315 320
Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

340 345 350
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

370 375 380
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 1550

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1550

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Met

275 280 285

Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe Gln Cys

290 295 300

Gln Lys Leu Leu Gly Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys Leu Lys

305 310 315 320

Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu Gln Gln

325 330 335
Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu Gln Asn

340 345 350
Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Ser Thr Gly Trp Asn Glu

355 360 365
Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His Gln Ile Asn His

370 375 380
Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu Lys Glu Asp Phe Thr Arg

385 390 395 400
Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile

405 410 415
Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp Thr Ile

420 425 430
Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg Leu Thr

435 440 445
Gly Tyr Leu Arg Asn

450

<210> 1551

<211> 411

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1551

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
Ala Gly Ile Gly Trp Asn Asp Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
 Ala Ala Ser Val Ser Leu Tyr Gly Leu Glu Lys Ser Ser Ala Tyr Thr

 100 105 110
 Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly

 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

 130 135 140
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

 165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

 180 185 190
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

 195 200 205
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

 210 215 220
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

 225 230 235 240
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

 245 250 255
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

 260 265 270
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser

 275 280 285
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

 290 295 300
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

305 310 315 320
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe

 325 330 335
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 340 345 350
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 355 360 365
 Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 370 375 380
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

 385 390 395 400
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 405 410

 <210> 1552
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 1552
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160

 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala
 275 280 285

 Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys Ser
 290 295 300
 Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gly Gly
 305 310 315 320
 Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln Gly
 325 330 335
 Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu Lys

[illegible]

Pro Thr Tyr Gly Ser Asp Trp Asn Ala Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
180 185 190
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300
Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320
Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210

> 1554

<211> 759

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1554

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser
 275 280 285
 Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro
 290 295 300
 Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu

 305 310 315 320
 Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser
 325 330 335
 Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly
 340 345 350
 Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala
 355 360 365
 Val Ser Phe Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro

 370 375 380

Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu
 385 390 395 400
 Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu
 405 410 415
 Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly
 420 425 430
 Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser
 435 440 445
 Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln
 450 455 460
 Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu
 465 470 475 480
 Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu
 485 490 495
 Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys
 500 505 510
 Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val
 515 520 525
 Ser Phe Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys
 530 535 540
 Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro
 545 550 555 560
 Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser
 565 570 575
 Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln
 580 585 590
 Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Arg
 595 600 605
 Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala
 610 615 620
 Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala

625 630 635 640
 Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly
 645 650 655
 Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro
 660 665 670
 Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser
 675 680 685
 Phe Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln

690 695 700
 Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile
 705 710 715 720
 Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala
 725 730 735
 Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln Val
 740 745 750
 Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
 755

<210> 1555

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1555

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65	70	75	80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
	85	90	95
Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
	100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	115	120	125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	130	135	140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	145	150	155
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val			
	180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	210	215	220
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
	225	230	235
			240
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
	245	250	255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
	260	265	270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala			
	275	280	285
Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys Ser			
	290	295	300
Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gly Gly			
	305	310	315
			320

Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln Gly
325 330 335

Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu Lys
340 345 350

Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu Gln
355 360 365

Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu Lys
370 375 380

Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe Glu
385 390 395 400

Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu Asn
405 410 415

Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr Asp
420 425 430

Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser
435 440

<210> 1556
<211> 632
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 1556

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Lys Ile Thr Asn Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Ala Gln
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Gly Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Leu Asp Thr Thr Gly Trp Gly Pro Pro Pro Tyr Gln Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
180 185 190
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
195 200 205
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
210 215 220
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
225 230 235 240
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
245 250 255
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
260 265 270
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu
275 280 285
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
290 295 300
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys
305 310 315 320
Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

325 330 335
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 340 345 350
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 355 360 365
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 370 375 380
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 420 425 430
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 435 440 445
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 450 455 460
 Gly Gly Ser Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg
 465 470 475 480
 Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys
 485 490 495
 Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn
 500 505 510
 Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln
 515 520 525
 Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp
 530 535 540
 Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn
 545 550 555 560
 Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro
 565 570 575

Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg
580 585 590

Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu
595 600 605

Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu
610 615 620

Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
625 630

<210> 1557
<211> 402
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 1557

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
210 215 220

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
245 250 255

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
260 265 270

Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

385 390 395 400

Gly Lys

<210> 1558

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1558

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210	215	220
Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly		
225	230	235
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
245	250	255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser		
260	265	270
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys		
275	280	285
Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu		
290	295	300
Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg		
305	310	315
His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys		
325	330	335
Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn		
340	345	350
Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu		
355	360	365
Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala		
370	375	380
Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu		
385	390	395
Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr		
405	410	415
Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala		
420	425	430

Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
435 440 445

Arg Ser Lys Glu
450

<210> 1559

<211> 403

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1559

Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile
20 25 30
Asn Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu
35 40 45

Val Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Tyr Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

165	170	175
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly		
180	185	190
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
195	200	205
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln		
210	215	220
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
225	230	235
240		
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr		
245	250	255
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
260	265	270
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile		
275	280	285
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
290	295	300
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
305	310	315
320		
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
325	330	335
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
340	345	350
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val		
355	360	365
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
370	375	380
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
385	390	395
400		
Leu Gly Lys		

<210> 1560

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 1560

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Leu Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 260 265 270

 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
 275 280 285
 Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu
 290 295 300
 Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg
 305 310 315 320
 His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys
 325 330 335

 Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn
 340 345 350
 Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu
 355 360 365
 Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala
 370 375 380
 Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
 385 390 395 400

 Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
 405 410 415
 Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
 420 425 430
 Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu
 435 440 445

Arg Ser Lys Glu

450

<210> 1561

<211> 353

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Sequence

<400> 1561

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Val Asp Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

165 170 175

Ala Ala Ala Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg

180 185 190
 Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser
 195 200 205
 Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly
 210 215 220
 Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile
 225 230 235 240
 Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp
 245 250 255

 Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu
 260 265 270
 Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr
 275 280 285
 Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln
 290 295 300
 Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp
 305 310 315 320

 Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn
 325 330 335
 Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Leu Glu His His His His His
 340 345 350
 His

<210> 1562

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild-type IFNalpha1)

<400> 1562

Cys Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Ile
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp
 65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 1563

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (IFN-gamma)

<400> 1563

Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu
 1 5 10 15
 Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu
 20 25 30

Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn
 35 40 45

Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp
50 55 60
Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe
65 70 75 80
Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile
85 90 95
Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg
100 105 110
Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val
115 120 125
Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser
130 135 140
Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg
145 150 155 160

Gly Arg Arg Ala Ser Gln
165

<210> 1564

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (wild type IL-15)

<400> 1564

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110
Thr Ser

<210> 1565

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (hIgG1 Fc_L234A_L235A_P329G_Y407T)

<400> 1565

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 1566

<211

> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (hIgG1 Fc_L234A_L235A_P329G_T366Y)

<400> 1566

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225
 <210> 1567
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence (hIgG1

Fc_L234A_L235A_K322Q_Y349C_T366S_L368A_Y407V)

<400> 1567
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 1568

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (hIgG1 Fc_L234A_L235A_K322Q_S354C_T366W)

<400> 1568

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 1569

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (R1CHCL50_opt4)

<400> 1569

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 1570

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence (3LEC89_opt4)

<400> 1570

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

[illegible]