



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0009391
(43) 공개일자 2023년01월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/47 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) C07K 14/55 (2006.01)
C07K 14/74 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/4748 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7039638
(22) 출원일자(국제) 2021년05월11일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년11월11일
(86) 국제출원번호 PCT/KR2021/005913
(87) 국제공개번호 WO 2021/230638
국제공개일자 2021년11월18일
- (30) 우선권주장
63/023,840 2020년05월12일 미국(US)
63/041,506 2020년06월19일 미국(US)
- (71) 출원인
주식회사 엘지화학
서울특별시 영등포구 여의대로 128 (여의도동)
- (72) 발명자
이지현
서울특별시 강서구 마곡중앙10로 30
- 류수정
서울특별시 강서구 마곡중앙10로 30
- (74) 대리인
특허법인한얼

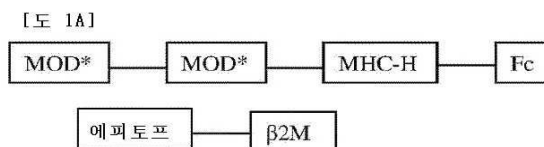
전체 청구항 수 : 총 39 항

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

(57) 요약

본 개시내용은 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고 에피토프-제시 윌름 중양 펩타이드를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 제공한다. T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 T 세포의 활성을 조절하는데, 그리고 개체에 서 면역 반응을 조절하는 데 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07K 14/55 (2013.01)

C07K 14/70539 (2013.01)

G01N 33/57492 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드로서,

a) i) 302 내지 310(RVPGVAPTL)(서열번호 80), 302 내지 310; V303Y(RYPGVAPTL)(서열번호 81), 126 내지 134; M127Y(RYFPNAPYL)(서열번호 82) 및 417 내지 425; W418Y(RYPSCQKKF)(서열번호 83)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 9 내지 25개의 아미노산 길이를 갖는 윌름 종양-1(WT-1) 펩타이드 에피토프, 및

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

를 포함하는, 제1 폴리펩타이드;

b) 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드, 및

c) 적어도 하나의 활성화 면역조절 폴리펩타이드

를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함하되,

상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드는 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 선택적으로 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드는 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 친화도에 비해서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 결합 친화도 대 상기 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계에 의해 측정할 때, 적어도 1.5:1인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-7} M, 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-6} M, 및 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-5} M로 이루어진 군으로부터 선택된 친화도로 상기 공동 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

a1) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드

를 포함하고; 그리고

b1) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;

ii) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하거나; 또는

a2) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드

를 포함하고; 그리고

b2) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드;

ii) 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; 및

iii) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하거나; 또는

a3) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드

를 포함하고; 그리고

b3) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드;

ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및

iii) 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드

를 포함하거나; 또는

a4) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;

ii) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;

iii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드

를 포함하고; 그리고

b4) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) 상기 Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하거나; 또는

a5) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드

를 포함하고; 그리고

b5) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드
를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이고; 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이거나; 또는
- b) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이고; 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 7

제6항에 있어서,

- a) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
 - i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및
 - ii) 상기 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드
 를 포함하고; 그리고
- b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
 - i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;
 - ii) 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드;
 - iii) Ig Fc 폴리펩타이드
 를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 8

제6항에 있어서,

- a) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
 - i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및
 - ii) 상기 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드
 를 포함하고; 그리고
- b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
 - i) 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드; 및
 - ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및
 - iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드
 를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인, 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드, CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 적어도 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 둘은 동일하며, 선택적으로, 상기 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 일렬인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드 중 하나 이상은 상기 IL-2 수용체에 대한 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 친화도에 비해서 IL-2 수용체에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 하나 이상의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는: i) H16A 치환 및 F42A 치환; 또는 ii) H16T 치환 및 F42A 치환을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 서로 공유적으로 연결되되, 선택적으로 상기 공유 결합은 이황화결합을 통하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 상기 이황화결합은 제1 Cys와 제2 Cys 잔기 사이에 있는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는: i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β 2M 폴리펩타이드인, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys와 ii) 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드에서 Y84C 치환을 통해 도입된 Cys 잔기 사이에 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β 2M 폴리펩타이드인, R12C 치환을 통해 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기와 ii) 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, A236C 치환을 통해 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기 사이에 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β 2M 폴리펩타이드인, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys와 ii) 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드에서 Y84C 치환을 통해 도입된 Cys 잔기 사이에 제1 이황화결합, 및 i) R12C 치환을 통해 상기 β 2M 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기와 ii) A236C 치환을 통해 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기 사이에 제2 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 19

제16항 또는 제18항에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 사이의 상기 링커는

GCGGS(GGGGS)_n(서열번호 33)이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프는 약 9개의 아미노산의 길이를 갖는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4D, 도 4E, 도 4F, 도 4G 및 도 4H에 도시된 아미노산 서열 중 하나를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 302 내지 310(RVPGVAPTL)(서열번호 80), 302 내지 310; V303Y(RVPGVAPTL)(서열번호 81), 126 내지 134; M127Y(RYFPNAPYL)(서열번호 82), 및 417 내지 425; W418Y(RYPSCQKKF)(서열번호 83)를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 HLA-A*2402 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 299에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하되, 상기 에피토프는 302 내지 310(RVPGVAPTL)(서열번호 80), 302 내지 310; V303Y(RVPGVAPTL)(서열번호 81), 126 내지 134; M127Y(RYFPNAPYL)(서열번호 82), 및 417 내지 425; W418Y(RYPSCQKKF)(서열번호 83)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4G 또는 도 4H에 도시된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 25

제1항에 있어서,

- a) 상기 제1 폴리펩타이드는 도 13B에 도시된 아미노산 서열을 포함하고;
- b) 상기 제2 폴리펩타이드는 도 10B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 26

제1항에 있어서,

- a) 제1 폴리펩타이드는 도 12B에 도시된 아미노산 서열을 포함하고;
- b) 제2 폴리펩타이드는 도 10B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체를 포함하고, 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체의 상기 Ig Fc 폴리펩타이드 사이에 하나 이상의 이황화결합에 의해 공유결합된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산.

청구항 29

제28항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 30

윌름 종양-1(WT-1) 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 상기 T 세포를 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 WT-1 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는, 방법.

청구항 31

암을 갖는 환자의 치료 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병, 골수종, 난소암, 췌장암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 유방암, 윌름 종양, 중피종, 연조직 육종, 신경아세포종 또는 콩팥모세포종인, 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 1종 이상의 관문 저해제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 관문 저해제는 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 알기나제, CD137, ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, CD122, PD-1, PD-L1 및 PD-L2로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드에 결합하는 항체인, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 관문 저해제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA4에 특이적인 항체인, 방법.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 하나 이상의 관문 저해제는 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 피딜리주맵, AMP-224, MPDL3280A, MDX-1105, MEDI-4736, 아렐루맵, 이필리루맵, 트레멜리루맵, 피딜리주맵, IMP321, MGA271, BMS-986016, 텔리루맵, 우렐루맵, PF-05082566, IPH2101, MEDI-6469, CP-870,893, 모가물리주맵, 발리루맵, 아벨루맵, 갈릭시맵, AMP-514, AUNP 12, 인독시모드, NLG-919, INCB024360, KN035 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 37

개체에서의 면역 반응 조절 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 투여하는 단계는 에피토프-특이적 T 세포 반응 및 에피토프-비-특이적 T 세포 반응을 유도하고,

상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1인, 면역 반응 조절 방법.

청구항 38

면역조절 폴리펩타이드를 선택적으로 표적 T 세포에 전달하는 방법으로서, T 세포의 혼합된 집단을 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 T 세포의 혼합된 집단은 상기 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 상기 표적 T 세포는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 WT-1 에피토프에 특이적이며, 상기 접촉시키는 단계는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 상기 표적 T 세포에 전달하는, 방법.

청구항 39

개체로부터 얻은 T 세포의 혼합된 집단에서 WT-1 에피토프에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법으로서,

a) 시험관내 상기 T 세포의 혼합된 집단을 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계로서, 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 상기 WT-1 에피토프를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및

b) 상기 접촉시키는 단계에 반응한 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 검출하는 단계로서, 활성화 및/또는 증식된 T 세포는 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고 에피토프-제시 윌름 종양(Wilms tumor) 펩타이드를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(TMMP)를 제공한다.

배경 기술

[0002] 적응 면역 반응은 주조직 적합 복합체(major histocompatibility complex: MHC; 또한 인간에서 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen: HLA) 복합체로서 지칭됨)에 의해 항원 제시 세포(antigen presenting cell: APC) 표면 상에 비공유적으로 제시되는 작은 펩타이드 항원과, T 세포 표면 상에 존재하는 T 세포 수용체(T cell receptor: TCR)의 관여(engagement)를 수반한다. 이 관여는 면역계의 표적화 메커니즘을 나타내고, T 세포 조절(활성화 또는 억제)을 위한 필수 분자 상호작용 및 효과기 기능이다. 에피토프-특이적 세포 표적화 후에, 표적화된 T 세포는 APC 상에서 발견되는 공자극 단백질과 T 세포의 상대 공자극 단백질의 관여를 통해 활성화된다. 신호는 둘 다 - T 세포 공자극 단백질과 APC 공자극 단백질의 에피토프/TCR 결합 및 관여 - T 세포 특이성 및 활성화 또는 억제를 유도하는 데 필요하다. TCR은 주어진 에피토프에 대해 특이적이지만; 그러나, 공자극 단백질은 에피토프 특이적이지 않으며 대신에 모든 T 세포 상에서 또는 거대 T 세포 서브세트 상에서 일반적으로 발현된다.

발명의 내용

[0003] 기술적 문제

[0004] 본 발명자들은 T-세포의 활성을 조절하고 개체에서 면역 반응을 조절하는 데 유용한 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 제조하는 시도를 하였다.

[0005] 문제에 대한 해결책

[0006] 본 개시내용의 일 양상에 따르면, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드가 개시된다.

[0007] 본 개시내용의 다른 양상에 따르면, 핵산 분자를 포함하는 핵산이 개시된다.

[0008] 본 개시내용의 또 다른 양상에 따르면, 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터가 개시된다.

[0009] 본 개시내용의 또 다른 양상에 따르면, 윌름 종양-1(WT-1) 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법이 개시된다.

[0010] 본 개시내용의 또 다른 양상에 따르면, 개체에서 면역 반응을 조절하는 방법이 개시된다.

[0011] 본 개시내용의 또 다른 양상에 따르면, 면역조절 폴리펩타이드를 표적 T 세포에 선택적으로 전달하는 방법이 개시된다.

[0012] 본 개시내용의 또 다른 양상에 따르면, 개체로부터 얻은 T 세포의 혼합 집단에서, WT-1 에피토프에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법이 개시된다.

[0013] 본 발명의 유리한 효과

[0014] T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 T 세포의 활성을 조절하는데, 그리고 개체에서 면역 반응을 조절하는 데 유

용하다.

도면의 간단한 설명

[0015]

도 1A 내지 도 1F는 본 개시내용의 다양한 TMMP의 개략적 도시를 나타낸 도면.

도 2A 내지 도 2F는 본 개시내용의 다양한 이황화 연결된 TMMP의 개략적 도시를 나타낸 도면.

도 3A 내지 도 3C는 본 개시내용의 TMMP의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면.

도 4A 내지 도 4H는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 5는 호모 사피엔스(*Homo sapiens*)(NP_004039.1; 서열번호 267), 판 트로글로다이테스(*Pan troglodytes*)(NP_001009066.1; 서열번호 267), 마카카 무라타(*Macaca mulatta*)(NP_001040602.1; 서열번호 268), 보스 타우루스(*Bos taurus*)(NP_776318.1; 서열번호 269) 및 무스 무수스쿨루스(*Mus musculus*)(NP_033865.2; 서열번호 270)로부터의 베타-2 마이크로글로불린($\beta 2M$) 전구체(즉, 리더 서열을 포함)의 다중 아미노산 서열 정렬을 제공하는 도면. 아미노산 1 내지 20은 신호 펩타이드이다.

도 6은 전장 인간 A*2402 대립유전자 HLA 중쇄의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 7A 내지 도 7B는 본 개시내용의 이중 이황화 연결된 TMMP의 개략적 도시를 나타낸 도면.

도 8A 내지 도 8C는 본 개시내용의 이황화 연결된 TMMP의 입체배치 예시의 개략적 도시를 제공하는 도면.

도 9는 본 개시내용의 TMMP에서 면역조절 폴리펩타이드의 위치 예시의 개략적 도시를 제공하는 도면.

도 10A 내지 도 10G는 본 개시내용의 TMMP의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면.

도 11A 내지 도 11F는 폴리펩타이드 쇄가 WT-1 펩타이드 RYPGVAPTL(WT-1 302-310)(서열번호 80)을 포함하는 본 개시내용의 TMMP의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면.

도 12A 내지 도 12F는 폴리펩타이드 쇄가 WT-1 펩타이드 RYPGVAPTL(WT-1 302-310; V303Y)(서열번호 81)을 포함하는 본 개시내용의 TMMP의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면.

도 13A 내지 도 13F는 폴리펩타이드 쇄가 WT-1 펩타이드 RYFPNAPYL(WT-1 126-134)(서열번호 82)을 포함하는 본 개시내용의 TMMP의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면.

도 14A 내지 도 14F는 폴리펩타이드 쇄가 WT-1 펩타이드 RYPSCQKKF(WT-1 417-425; W418Y)(서열번호 83)을 포함하는 본 개시내용의 TMMP의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면.

도 15는 항원-특이적 CD8⁺ T 세포 확장 상에 WT1 펩타이드 에피토프 126-134(M127Y) 및 HLA-A*24 중쇄를 함유하는 TMMP의 효과를 도시한 도면.

도 16은 항원-특이적 CD8⁺ T 세포 확장 상에 WT1 펩타이드 에피토프 WT1 302 내지 310(V303Y) 및 HLA-A*24 중쇄를 함유하는 TMMP의 효과를 도시한 도면.

도 17A는 천연 WT1(126-134) 펩타이드를 제시하는 표적 세포에 대해 WT1 펩타이드 에피토프 126 내지 134(M127Y)를 함유하는 TMMP와 세포를 접촉시킴으로써 확장된 WT1-특이적 T 세포의 세포용해 활성을 도시한 도면.

도 17B는 천연 WT1(302 내지 310) 펩타이드를 제시하는 표적 세포에 대해 WT1 펩타이드 에피토프 WT1 302 내지 310(V303Y)을 함유하는 TMMP와 세포를 접촉시킴으로써 확장된 WT1-특이적 T 세포의 세포용해 활성을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

[0016]

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

[0017]

는 중합체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

- [0018] 용어 "펩타이드", "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되며, 암호 및 비암호 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형된 또는 유도체화된 아미노산, 및 변형된 펩타이드 골격을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 지칭한다.
- [0019] 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 다른 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드에 대해 "서열 동일성"의 특정 백분율을 갖는데, 이는 정렬될 때, 염기 또는 아미노산의 백분율이 동일하고, 두 서열을 비교할 때 동일한 상대적 위치에 있다는 것을 의미한다. 서열 동일성은 다수의 상이한 방법으로 결정될 수 있다. 서열 동일성을 결정하기 위해, 서열은 월드 와이드 웹 상에서 ncbi.nlm.nih.gov/BLAST, ebi.ac.uk/Tools/msa/tcoffee/, ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/, mafft.cbrc.jp/alignment/software/를 포함하는 사이트에서 이용 가능한 다양한 편리한 방법 및 컴퓨터 프로그램(예를 들어, BLAST, T-COFFEE, MUSCLE, MAFFT 등)을 이용하여 정렬할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Altschul et al. (1990), J. Mol. Biol. 215:403-10] 참조.
- [0020] 용어 "보존적 아미노산 치환"은 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 단백질에서의 상호 호환성을 지칭한다. 예를 들어, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산 그룹은 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신으로 이루어지고; 지방족-하이드록실 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 세린 및 트레오닌으로 이루어지며; 아미드 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 아스파라긴 및 글루타민으로 이루어지고; 방향족 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 페닐알라닌, 타이로신 및 트립토판으로 이루어지며; 염기성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 라이신, 알기닌 및 히스티딘으로 이루어지고; 산성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 글루탐이트 및 아스파르테이트로 이루어지며; 그리고 황 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 시스테인 및 메티오닌으로 이루어진다. 예시적인 보존적 아미노산 치환기는 발린-류신-아이소류신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-알기닌, 알라닌-발린-글리신 및 아스파라긴-글루타민이다.
- [0021] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역학적 시냅스" 또는 "면역 시냅스"는 일반적으로 적응 면역 반응의 두 상호작용 면역 세포 사이의 천연 계면(예를 들어, 항원-제시 세포(APC) 또는 표적 세포와 효과기 세포, 예를 들어, 림프구, 효과기 T 세포, 자연 살해 세포 등 사이의 계면을 포함)을 지칭한다. APC와 T 세포 사이의 면역학적 시냅스는 일반적으로, 예를 들어, 문헌[Bromley et al., Annu Rev Immunol. 2001;19:375-96]에 기재하는 T 세포 항원 수용체와 구조적 적합 복합체 분자의 상호작용에 의해 개시되며; 이의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참고로 포함된다.
- [0022] "T 세포"는 T-헬퍼 세포(CD4⁺ 세포), 세포독성 T-세포(CD8⁺ 세포), T-조절 세포(Treg) 및 NK-T 세포를 포함하는 CD3을 발현시키는 모든 유형의 면역 세포를 포함한다.
- [0023] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역조절 폴리펩타이드"(또한 "공자극 폴리펩타이드"로서 지칭됨)는 T 세포 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 특이적으로 결합함으로써, 예를 들어, 펩타이드가 부하된 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드와의 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 제공되는 1차 신호에 추가로, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 항원 제시 세포(APC)(예를 들어, 수지상 세포, B 세포 등) 상의 폴리펩타이드를 포함한다. 면역조절 폴리펩타이드는 CD7, B7-1(CD80), B7-2(CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, Fas 리간드(FasL), 유도성 공자극 리간드(ICOS-L), 세포내 부착 분자(ICAM), CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림프톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, HVEM, Toll 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체 및 B7-H3에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0024] 위에서 언급된 바와 같이, "면역조절 폴리펩타이드"(또한 본 명세서에서 "MOD"로서 지칭됨)는 T 세포 상의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 특이적으로 결합한다.
- [0025] 본 개시내용의 TMMP의 "면역조절 도메인"("MOD")는 표적 T 세포 상에 존재하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 결합한다.
- [0026] 본 명세서에서 사용되는 "이중성"은 각각 천연 핵산 또는 단백질에서 발견되지 않는 뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다.
- [0027] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "재조합체"는 특정 핵산(DNA 또는 RNA)이 천연 시스템에서 발견되는 내인성 핵산과 구별되는 구조적 암호화 또는 비암호화 서열을 갖는 작제물을 야기하는 클로닝, 제한, 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction: PCR) 및/또는 절찰 단계의 다양한 조합물의 산물이라는 것을 의미한다. 폴리펩

타이드를 암호화하는 DNA 서열은 cDNA 단편으로부터 또는 일련의 합성 올리고뉴클레오타이드로부터 조립되어, 세포에서 또는 무 세포 전사 및 번역 시스템에서 함유된 재조합 전사 단위로부터 발현될 수 있는 합성 핵산을 제공할 수 있다.

[0028] 용어 "재조합 발현 벡터" 또는 "DNA 작제물"은 벡터 및 적어도 하나의 삽입물을 포함하는 DNA 분자를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다. 재조합 발현 벡터는 보통 삽입물(들)을 발현 및/또는 증식시킬 목적을 위해, 또는 다른 재조합 뉴클레오타이드 서열의 구성을 위해 생성된다. 삽입물(들)은 프로모터 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있거나 연결되지 않을 수도 있고, DNA 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있고 연결되지 않을 수도 있다.

[0029] 본 명세서에서 용어 "친화도"는 2가지 제제(예를 들어, 항체 및 항원)의 가역적 결합에 대한 평형 상수를 지칭하며 해리 상수(K_D)로서 표현된다. 친화도는 관련없는 아미노산 서열에 대한 항체의 친화도보다 적어도 1배 초과, 적어도 2배 초과, 적어도 3배 초과, 적어도 4배 초과, 적어도 5배 초과, 적어도 6배 초과, 적어도 7배 초과, 적어도 8배 초과, 적어도 9배 초과, 적어도 10배 초과, 적어도 20배 초과, 적어도 30배 초과, 적어도 40배 초과, 적어도 50배 초과, 적어도 60배 초과, 적어도 70배 초과, 적어도 80배 초과, 적어도 90배 초과, 적어도 100배 초과 또는 적어도 1,000배 초과, 또는 더 큰 수 초과일 수 있다. 표적 단백질에 대한 항체의 친화도는, 예를 들어, 약 100 나노몰(nM) 내지 약 0.1nM, 약 100nM 내지 약 1 피코몰(pM), 또는 약 100nM 내지 약 1 펨토몰(fM) 이상일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "결합활성(avidity)"은 희석 후 분리에 대한 2 이상의 제제 복합체의 저항성을 지칭한다. 용어 "면역반응성" 및 "우선적으로 결합하는"은 항체 및/또는 항원-결합 단편에 대해 본 명세서에서 상호 호환 가능하게 사용된다.

[0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 "결합"은 (예를 들어, T 세포 상에서 폴리펩타이드(예를 들어, T-세포 수용체)에 대한 TMMP의 결합에 대해) 두 분자 사이의 비공유적 상호작용을 지칭한다. 비 공유적 결합은, 예를 들어, 염 브리지와 물 브리지와 같은 상호작용을 비롯한, 정전기적, 소수성, 이온성 및/또는 수소-결합 상호작용에 기인하는 두 분자 사이의 직접적 회합을 지칭한다. 비공유 결합 상호작용은 일반적으로 10^{-6} M 미만, 10^{-7} M 미만, 10^{-8} M 미만, 10^{-9} M 미만, 10^{-10} M 미만, 10^{-11} M 미만, 10^{-12} M 미만, 10^{-13} M 미만, 10^{-14} M 미만 또는 10^{-15} M 미만의 해리 상수(K_D)를 특징으로 한다. "친화도"는 비공유 결합 강도를 지칭하며, 증가된 결합 친화도는 더 낮은 K_D 와 상호 관련된다. "특이적 결합"은 일반적으로 적어도 약 10^{-7} M 이상, 예를 들어, 5×10^{-7} M, 10^{-8} M, 5×10^{-8} M, 10^{-9} M 이상의 친화도를 갖는 결합을 지칭한다. "비특이적 결합"은 일반적으로 약 10^{-7} M 미만의 친화도로 결합하는 것(예를 들어, 표시된 결합 부위 또는 수용체 이외의 모이어티에 대한 리간드의 결합)을 지칭한다(예를 들어, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M의 친화도로 결합). 그러나, 일부 문맥에서, 예를 들어, TCR과 펩타이드/MHC 복합체 사이의 결합, "특이적 결합"은 1 μ M 내지 100 μ M, 또는 100 μ M 내지 1mM의 범위일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "공유적으로 결합하는" 또는 "공유 결합"은 두 상이한 분자 사이의 하나 이상의 공유 화학 결합의 형성을 지칭한다.

[0031] 용어 "치료", "치료하는" 등은 본 명세서에서 목적하는 약학적 및/또는 생리적 효과를 얻는 것을 의미하기 위해 사용된다. 상기 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 데 예방적일 수 있고/있거나 질환 및/또는 질환에 기인하는 유해 효과에 대한 부분적 또는 완전한 치유에 관해 치료적일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "치료"는 포유류에서 질환 또는 증상의 임의의 치료를 아우르며, (a) 질환 또는 증상을 획득하는 성향이 있을 수 있지만 그것을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 증상이 생기는 것을 방지하는 것; (b) 질환 또는 증상을 저해하는 것, 즉, 그의 발생을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다. 치료제는 질환 또는 손상의 개시 전에, 개시 동안에 또는 개시 후에 투여될 수 있다. 진행 중인 질환의 치료에 특히 관심이 있으며, 치료는 환자의 원치않는 임상 증상을 안정화시키거나 또는 감소시킨다. 이러한 치료는 영향받은 조직에서 기능의 완전한 상실 전에 바람직하게 수행된다. 대상 요법은 질환의 증상 단계 동안, 일부 경우에 질환의 증상 단계 후에 바람직하게 투여될 것이다.

[0032] 용어 "개체", "대상체", "숙주" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되고, 진단, 치료 또는 요법이 요망되는 임의의 포유류 대상체를 지칭한다. 포유류는, 예를 들어, 인간, 비인간 영장류, 설치류(예를 들어, 래트, 마우스), 토끼목(예를 들어, 토끼), 유제류(예를 들어, 소, 양, 돼지, 말, 염소 등) 등을 포함한다.

[0033] 본 발명을 추가로 설명하기 전에, 본 발명은 물론 변할 수 있는 기재된 특정 실시형태로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 제한되는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 하는데, 본 발명의 범주는 첨부하는 청구범위에 의해서만

제한될 것이기 때문이다.

- [0034] 수치 범위가 제공되는 경우, 문맥에서 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 하한 단위의 1/10까지 각각의 개재 값, 해당 범위의 상한과 하한 사이 및 언급된 범위 내 임의의 다른 언급된 또는 개재된 값은 본 발명 내에 포함된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 한계까지 대상으로 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 한계를 포함하는 것 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.
- [0035] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이해 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 간행물이 인용하는 것과 관련한 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0036] 본 명세서에서 그리고 첨부하는 청구범위에서 사용되는 단수의 형태는 명확하게 달리 표시되지 않는 한 복수의 대상을 포함하는 것으로 언급되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드"에 대한 언급은 복수의 이러한 폴리펩타이드를 포함하고, "면역조절 폴리펩타이드"에 대한 언급은 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 및 당업자에게 공지된 이의 동등물 등에 대한 언급을 포함한다. 청구범위는 임의의 선택적 요소를 제외하도록 초안이 작성될 수 있다는 것을 추가로 주목한다. 이렇게 해서, 이 언급은 청구범위 요소의 인용과 관련하여 "유일하게", 단지"등으로서 이러한 제외하는 용어의 사용 또는 "부정적" 제한의 사용을 위한 선행 사건 기반으로 작용하는 것으로 의도된다.
- [0037] 명확함을 위해, 별개의 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있다는 것을 인식한다. 대조적으로, 간단함을 위해, 단일 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본 발명이 속하는 실시형태의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포괄되며, 각각의 그리고 모든 조합이 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다. 추가로, 다양한 실시형태 및 이의 요소의 모든 하위 조합은 또한 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며, 각각의 그리고 모든 이러한 하위 조합이 본 명세서에서 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다.
- [0038] 본 명세서에 논의되는 간행물은 본 출원의 출원일 전의 그들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 명세서의 어떤 것도 본 발명이 선행 발명 때문에 이러한 간행물보다 선행한다는 자격이 부여되지 않는다는 용인으로서 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공되는 간행물의 날짜는 독립적으로 확인할 필요가 있을 수 있는 실제 공개일과 상이할 수 있다.
- [0039] **발명의 상세한 설명**
- [0040] 본 개시내용은 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고 에피토프-제시 윌름 종양-1(WT-1) 펩타이드를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 제공한다. TMMP는 T 세포의 활성을 조절하는데, 그리고 개체에서 면역 반응을 조절하는 데 유용하다.
- [0041] **T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드**
- [0042] 본 개시내용은 a) 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 폴리펩타이드를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(TMMP)를 제공하되, 상기 TMMP는 에피토프; 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드; 제2 MHC 폴리펩타이드; 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; 및 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함한다. 본 개시내용은 TMMP를 제공하되, 상기 TMMP는 a) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는 이형이량체이며, 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 에피토프(예를 들어, 에피토프를 제시하는 펩타이드)를 포함하고; 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; 및 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP는 또한 본 명세서에서 "본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드" 또는 "synTac"로 지칭된다. 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 펩타이드 에피토프는 WT-1 펩타이드이다.
- [0043] 본 개시내용은 a) i) 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드; 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 이형이량체 TMMP를 제공하되, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의(즉, 하나 이상의) 면역

조절 폴리펩타이드를 포함한다. 선택적으로, 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함한다. 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 적어도 100 μ M(예를 들어, 적어도 10 μ M, 적어도 1 μ M, 적어도 100nM, 적어도 10nM 또는 적어도 1nM)의 친화도로 T 세포 상의 T-세포 수용체(TCR)에 결합한다. 본 개시내용의 TMMP는 TMMP가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하고, 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 100 μ M의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 그리고 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 100 μ M(예를 들어, 적어도 10 μ M, 적어도 1 μ M, 적어도 100nM, 적어도 10nM 또는 적어도 1nM)의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않는다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 펩타이드 에피토프는 WT-1 펩타이드이다.

[0044] 본 개시내용은 TMMP를 제공하되, TMMP는:

[0045] A) 이형이량체로서, a) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드는 에피토프(예를 들어, T 세포에 에피토프를 제시하는 펩타이드)를 포함하고; 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 야생형 면역조절 폴리펩타이드 또는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체일 수 있고, 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하고; 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드는 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 상기 이형이량체; 또는

[0046] B) 이형이량체로서, a) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드는 에피토프를 포함하고; 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 상기 이형이량체이되,

[0047] 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체이되, 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하고,

[0048] 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 상기 에피토프는 적어도 10^{-7} M의 친화도로 T 세포 상에서 TCR에 결합하여, i) 상기 TMMP 폴리펩타이드는 TMMP가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하되, 상기 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7} M의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 상기 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7} M의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않고; 그리고/또는 ii) 대조군 TMMP의 결합 친화도 대 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 TMMP의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계로 측정할 때, 1.5:1 내지 10^6 :1의 범위에 있되, 상기 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하며; 그리고

[0049] 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하거나; 또는

[0050] C) a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 이형이량체로서, 상기 TMMP는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 면역조절 도메인을 포함하되, 하나 이상의 면역조절 도메인 중

적어도 하나는: A) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에; B) 제2 폴리펩타이드의 N-말단에; C) 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는 D) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에서 그리고 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있으며, 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 야생형 면역조절 폴리펩타이드 또는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체일 수 있되, 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하고; 그리고

[0051] 선택적으로, 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 상기 에피토프는 적어도 10^{-7} M의 친화도로 T 세포 상에서 TCR에 결합하여, i) 상기 TMMP는 TMMP가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하되, 상기 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7} M의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 상기 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7} M의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않고; 그리고/또는 ii) 대조군 TMMP의 결합 친화도 대 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 TMMP의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도의 비는, 생물측 간섭계로 측정할 때, 1.5:1 내지 10^6 :1의 범위에 있되, 상기 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함한다. 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 펩타이드 에피토프는 WT-1 펩타이드이다.

[0052] 본 개시내용은: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, TMMP를 제공한다. 본 개시내용의 TMMP는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하되, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는: A) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에; B) 제2 폴리펩타이드의 N-말단에; C) 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는 D) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에서 그리고 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있다. 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 적어도 100 μ M(예를 들어, 적어도 10 μ M, 적어도 1 μ M, 적어도 100nM, 적어도 10nM 또는 적어도 1nM)의 친화도로 T 세포 상의 T-세포 수용체(TCR)에 결합한다. 본 개시내용의 TMMP는 TMMP가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하고, 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 100 μ M의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 그리고 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 100 μ M(예를 들어, 적어도 10 μ M, 적어도 1 μ M, 적어도 100nM, 적어도 10nM 또는 적어도 1nM)의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않는다.

[0053] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 약 10^{-4} M 내지 약 5×10^{-4} M, 약 5×10^{-4} M 내지 약 10^{-5} M, 약 10^{-5} M 내지 5×10^{-5} M, 약 5×10^{-5} M 내지 10^{-6} M, 약 10^{-6} M 내지 약 5×10^{-6} M, 약 5×10^{-6} M 내지 약 10^{-7} M, 약 10^{-7} M 내지 약 5×10^{-7} M, 약 5×10^{-7} M 내지 약 10^{-8} M, 또는 약 10^{-8} M 내지 약 10^{-9} M의 친화도로 T 세포 상의 TCR에 결합한다. 발현되는 다른 경로의 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 약 1nM 내지 약 5nM, 약 5nM 내지 약 10nM, 약 10nM 내지 약 50nM, 약 50nM 내지 약 100nM, 약 0.1 μ M 내지 약 0.5 μ M, 약 0.5 μ M 내지 약 1 μ M, 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 약 75 μ M 내지 약 100 μ M의 친화도로 T 세포 상에서 TCR에 결합한다.

[0054] 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드는, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과 수 미만의 친화도로 동족 공동면역조절 폴리펩타이드

에 결합한다.

[0055] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 1nM 내지 100nM, 또는 100nM 내지 100 μ M인 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도를 가진다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 약 1nM 내지 약 5nM, 약 5nM 내지 약 10nM, 약 10nM 내지 약 50nM, 약 50nM 내지 약 100nM이다.

[0056] 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 감소된 친화도, 및 TCR에 대한 에피토프의 친화도의 조합은 본 개시내용의 TMMP의 향상된 선택성을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는: i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포에 대한 결합에 비해, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내는 제1 T 세포에 선택적으로 결합한다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 100배 초과인 친화도로 제1 T 세포에 결합한다.

[0057] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는, 이것이 필요한 개체에게 투여될 때, 에피토프-특이적 T 세포 반응과 에피토프 비-특이적 T 세포 반응을 둘 다 유도한다. 다시 말해서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는, 이것이 필요한 개체에게 투여될 때, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내고; i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포의 활성을 조절함으로써 에피토프 비-특이적 T 세포 반응을 유도하는 제1 T 세포의 활성을 조절함으로써, 에피토프-특이적 T 세포 반응을 유도한다. 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1 또는 적어도 100:1이다. 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 약 2:1 내지 약 5:1, 약 5:1 내지 약 10:1, 약 10:1 내지 약 15:1, 약 15:1 내지 약 20:1, 약 20:1 내지 약 25:1, 약 25:1 내지 약 50:1, 또는 약 50:1 내지 약 100:1, 또는 100 초과:1이다. T 세포의 "활성을 조절하는"은 i) 세포독성(예를 들어, CD8⁺) T 세포의 활성화; ii) 세포독성(예를 들어, CD8⁺) T 세포의 세포독성 활성의 유도; iii) 세포독성(예를 들어, CD8⁺) T 세포에 의한 사이토톡신(예를 들어, 퍼포린; 그랜자임; 그라눌리신)의 생성 및 방출 유도; iv) 자가반응성 T 세포의 활성 저해 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0058] 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 감소된 친화도, 및 TCR에 대한 에피토프의 친화도의 조합은 본 개시내용의 TMMP의 향상된 선택성을 제공한다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는: i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포에 결합하는 결합활성에 비해, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내는 제1 T 세포에 대해 더 높은 결합활성으로 결합한다.

[0059] 면역조절 폴리펩타이드와 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드 사이의 결합 친화도는 정제된 면역조절 폴리펩타이드 및 정제된 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드를 이용하는 생물층 간섭계(BLI)에 의해 결정될 수 있다. TMMP와 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드 사이의 결합 친화도는 정제된 TMMP 및 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드를 이용하는 BLI에 의해 결정될 수 있다. BLI 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Lad et al. (2015) *J. Biomol. Screen.* 20(4):498-507; 및 Shah and Duncan (2014) *J. Vis. Exp.* 18:e51383] 참조.

[0060] BLI 분석은 다음과 같이, Octet RED 96(Pal FortéBio) 기기 또는 유사한 기기를 이용하여 수행될 수 있다.

TMMP(예를 들어, 본 개시내용의 TMMP; 대조군 TMMP(여기서, 대조군 TMMP는 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함))는 불용성 지지체("바이오센서") 상에 고정된다. 고정된 TMMP는 "표적"이다. 고정화는 불용성 지지체 상에 포획 항체를 고정시킴으로써 달성될 수 있으며, 여기서 포획 항체는 TMMP를 고정시킨다. 예를 들어, 고정화는 불용성 지지체 상에 항-Fc(예를 들어, 항-인간 IgG Fc) 항체를 고정시킴으로써 달성될 수 있으며, 여기서, 고정된 항-Fc 항체는 TMMP에 결합하고 고정된다(여기서, TMMP는 IgFc 폴리펩타이드를 포함한다). 공동-면역조절 폴리펩타이드는 몇몇 상이한 농도로 고정된 TMMP, 및 기록된 기기의 반응에 적용된다. 분석은 25mM HEPES pH 6.8, 5% 폴리(에틸렌 글리콜) 6000, 50mM KCl, 0.1% 소 혈청 알부민 및 0.02% Tween 20 비이온성 세정제를 포함하는 액체 배지에서 수행된다. 고정된 TMMP에 대한 공동-면역조절 폴리펩타이드의 결합은 30°C에서 수행된다. 결합 친화도에 대한 양성 대조군으로서, 항-MHC 클래스 I 단클론성 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, K_D 가 7nM인 항-HLA 클래스 I 단클론성 항체 W6/32(American Type Culture Collection No. HB-95; Parham et al. (1979) *J. Immunol.* 123:342)가 사용될 수 있다. 표준 곡선은 항-MHC 클래스 I 단클론성 항체의 연속 희석을 이용하여 생성될 수 있다. 공동-면역조절 폴리펩타이드 또는 항-MHC 클래스 I mAb는 "분석물"이다. BLI는 두 표면으로부터: i) 고정된 폴리펩타이드("표적"); 및 ii) 내부 기준층으로부터 반사된 백색광의 간섭 패턴을 분석한다. 바이오센서 팁에 결합된 분자("분석물"; 예를 들어, 공동-면역조절 폴리펩타이드; 항-HLA 항체) 수의 변화는 간섭 패턴의 이동을 야기하며; 간섭 패턴의 이런 이동은 실시간으로 측정될 수 있다. 표적/분석물 상호작용의 친화도를 설명하는 두 동력학 용어는 결합 상수(k_a) 및 해리 상수(k_d)이다. 이들 두 용어의 비(k_d/k_a)는 친화도 상수 K_D 를 생기게 한다.

[0061] BLI 분석은 다중-웰 플레이트에서 수행된다. 분석을 실행하기 위해, 플레이트 레이아웃을 정하고, 분석 단계를 정하고 나서, Octet 데이터 획득 소프트웨어에서 바이오센서를 부여한다. 바이오센서 조립체는 수화된다. 수화된 바이오센서 조립체 및 분석 플레이트는 Octet 기기 상에서 10분 동안 평형상태가 된다. 일단 데이터가 획득 되면, 획득된 데이터는 Octet 데이터 분석 소프트웨어에 부하된다. 데이터는 기준 차감, y-축 정렬, 단계간 보정 및 사비츠기-골레이 필터링(Savitzky-Golay filtering)에 대한 방법을 구체화함으로써 가공 창에서 가공된다. 데이터는 분석을 위해 단계들(결합 및 해리)을 구체화함으로써, 곡선 적합 모델(1:1), 적합화 방법(글로벌(global)) 및 관심 대상의 창(초)을 선택함으로써 분석 창에서 분석된다. 적합도 품질이 평가된다. 각각의 데이터 추적에 대한 K_D 값(분석물 농도)은 3배 범위 내라면 평균화될 수 있다. K_D 오차값은 친화도 상수 값의 10배 내이어야 하고; R^2 값은 0.95 초과이어야 한다. 예를 들어, 문헌[Abdiche et al. (2008) *J. Anal. Biochem.* 377:209] 참조.

[0062] 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 본 개시내용의 TMMP, 또는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 TMMP(여기서, TMMP는 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)는 상기 기재한 바와 같이 BLI를 이용하여 결정된다.

[0063] 일부 경우에, i) 대조군 TMMP(여기서, 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도 대 ii) 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 본 개시내용의 TMMP의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정될 때(상기 기재한 바와 같음), 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2 :1, 적어도 5×10^2 :1, 적어도 10^3 :1, 적어도 5×10^3 :1, 적어도 10^4 :1, 적어도 10^5 :1, 또는 적어도 10^6 :1이다. 일부 경우에, i) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 TMMP(대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)의 결합 친화도 대 ii) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 본 개시내용의 TMMP의 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정될 때, 1.5:1 내지 10^6 :1, 예를 들어, 1.5:1 내지 10:1, 10:1 내지 50:1, 50:1 내지 10^2 :1, 10^2 :1 내지 10^3 :1, 10^3 :1 내지 10^4 :1, 10^4 :1 내지 10^5 :1, 또는 10^5 :1 내지 10^6 :1의 범위이다.

[0064] 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 IL-2 폴리펩타이드(야생형 IL-2 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 IL-2 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 IL-2 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2 :1, 적어도 5×10^2 :1, 적어도 10^3 :1, 적어도 5×10^3 :1, 적어도

$10^4:1$, 적어도 $10^5:1$ 또는 적어도 $10^6:1$ 이다. 일부 경우에, 대조군 TMMP가 야생형 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 경우(야생형 IL-2 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함함), i) 대조군 TMMP의 IL-2 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 IL-2 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정될 때, 1.5:1 내지 $10^6:1$, 예를 들어, 1.5:1 내지 10:1, 10:1 내지 50:1, 50:1 내지 $10^2:1$, $10^2:1$ 내지 $10^3:1$, $10^3:1$ 내지 $10^4:1$, $10^4:1$ 내지 $10^5:1$, 또는 $10^5:1$ 내지 $10^6:1$ 의 범위이다.

[0065] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 PD-L1 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 PD-L1 폴리펩타이드(야생형 PD-L1 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 PD-L1 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 PD-L1 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 $10^2:1$, 적어도 $5 \times 10^2:1$, 적어도 $10^3:1$, 적어도 $5 \times 10^3:1$, 적어도 $10^4:1$, 적어도 $10^5:1$ 또는 적어도 $10^6:1$ 이다.

[0066] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 CD80 폴리펩타이드(야생형 CD80 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 CTLA4 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 CTLA4 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 $10^2:1$, 적어도 $5 \times 10^2:1$, 적어도 $10^3:1$, 적어도 $5 \times 10^3:1$, 적어도 $10^4:1$, 적어도 $10^5:1$ 또는 적어도 $10^6:1$ 이다.

[0067] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 CD80 폴리펩타이드(야생형 CD80 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 CD28 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 CD28 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 $10^2:1$, 적어도 $5 \times 10^2:1$, 적어도 $10^3:1$, 적어도 $5 \times 10^3:1$, 적어도 $10^4:1$, 적어도 $10^5:1$ 또는 적어도 $10^6:1$ 이다.

[0068] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(야생형 4-1BBL 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 4-1BB 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 4-1BB 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 $10^2:1$, 적어도 $5 \times 10^2:1$, 적어도 $10^3:1$, 적어도 $5 \times 10^3:1$, 적어도 $10^4:1$, 적어도 $10^5:1$ 또는 적어도 $10^6:1$ 이다.

[0069] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 CD86 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 CD86 폴리펩타이드(야생형 CD86 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 CD28 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 CD28 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 $10^2:1$, 적어도 $5 \times 10^2:1$, 적어도 $10^3:1$, 적어도 $5 \times 10^3:1$, 적어도 $10^4:1$, 적어도 $10^5:1$ 또는 적어도 $10^6:1$ 이다.

[0070] 본 개시내용의 TMMP의 표적 T 세포에 대한 결합 친화도는 다음의 방식으로 측정될 수 있다: A) 본 개시내용의 TMMP를 그의 표면 상에서: i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드;

및 ii) 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 발현시키는 표적 T-세포와 접촉시키는 단계(여기서, TMMP가 표적 T-세포에 결합하도록 TMMP는 에피토프 태그를 포함함); B) 표적 T-세포-결합 TMMP를 에피토프 태그에 결합하는 형광 표지된 결합제(예를 들어, 형광 표지된 항체)와 접촉시켜, TMMP/표적 T-세포/결합제 복합체를 생성하는 단계; C) 유세포분석을 이용하여 TMMP/표적 T-세포/결합제 복합체의 평균 형광 강도(MFI)를 측정하는 단계. 에피토프 태그는, 예를 들어, FLAG 태그, 혈구응집소 태그, c-myc 태그, 폴리(히스티딘) 태그 등일 수 있다. TMMP 라이브러리 구성원의 다양한 농도에 걸쳐 측정된 MFI는 친화도의 측정을 제공한다. TMMP 라이브러리 구성원의 다양한 농도에 걸쳐 측정된 MFI는 TMMP의 절반 최대 유효 농도(EC₅₀)를 제공한다. 일부 경우에, 표적 T 세포에 대한 본 개시내용의 TMMP의 EC₅₀는 nM 범위이며; 대조군 T 세포(대조군 T 세포는 그의 표면 상에서: i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP에 존재하는 에피토프에 결합하지 않는 T-세포 수용체를 발현시킴)에 대한 TMMP의 EC₅₀는 μ M 범위이다. 일부 경우에, 대조군 T 세포에 대한 본 개시내용의 TMMP의 EC₅₀ 대 표적 T 세포에 대한 TMMP의 EC₅₀의 비는 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10²:1, 적어도 5×10²:1, 적어도 10³:1, 적어도 5×10³:1, 적어도 10⁴:1, 적어도 10⁵:1, 또는 적어도 10⁶:1이다. 대조군 T 세포에 대한 본 개시내용의 TMMP의 EC₅₀ 대 표적 T 세포에 대한 TMMP의 EC₅₀의 비는 TMMP의 선택성의 표현이다.

[0071] 일부 경우에, 앞서 언급한 단락에 기재된 바와 같이 측정할 때, 본 개시내용의 TMMP는 i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP 라이브러리 구성원에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 포함하는 대조군 T 세포에 대한 TMMP 라이브러리 구성원의 결합에 비해, 표적 T-세포에 대한 선택적 결합을 나타낸다.

[0072] 이량체화된 TMMP

[0073] 본 개시내용의 TMMP는 이량체화될 수 있으며; 즉, 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP의 이량체를 포함하는 다량체 폴리펩타이드를 제공한다. 따라서, 본 개시내용은: A) a) i) 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 제1 이형이량체는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 이형이량체; 및 B) a) i) 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 이형이량체를 포함하는 TMMP를 제공하되, 상기 제2 이형이량체는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 서로 공유적으로 연결된다. 일부 경우에, 2개의 TMMP는 아미노산 서열에서 서로에 대해 동일하다. 일부 경우에, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 제1 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단 영역 및 제2 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단 영역을 통해 서로에 대해 공유적으로 연결된다. 일부 경우에, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 제1 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단 아미노산 및 제2 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단의 영역을 통해 서로에 대해 공유적으로 연결되고; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단의 아미노산 및 제2 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단의 영역은 서로에 대해 직접적으로 또는 링커를 통해 연결된다. 링커는 펩타이드 링커일 수 있다. 펩타이드 링커는 길이가 1개의 아미노산 내지 200개의 아미노산(예를 들어, 1개의 아미노산(aa) 내지 5 aa, 5 aa 내지 10 aa, 10 aa 내지 25 aa, 25 aa 내지 50 aa, 50 aa 내지 100 aa, 100 aa 내지 150 aa, 또는 150 aa 내지 200 aa)일 수 있다. 일부 경우에, 제1 이형이량체의 펩타이드 에피토프 및 제2 이형이량체의 펩타이드 에피토프는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체의 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β 2-마이크로globulin이고, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체의 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄이다. 일부 경우에, 제1 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드 및 제2 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드 및 제2 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 비해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 1 내지 10개의 아미노산 치환은 변이체 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 감소된 결합 친화도를 초래한다. 일부 경우에, 제1 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드와 제2 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드는 각각 독립적으로 IL-2, 4-1BBL, PD-L1, CD80, CD86, ICOS-L, OX-40L, FasL, JAG1(CD339), TGF β , CD70 및 ICAM으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적합한 MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 펩타이드 에피토프의 예는 이하에 기재된다.

[0074] **MHC 폴리펩타이드**

[0075] 위에서 언급된 바와 같이, 본 개시내용의 TMMP는 MHC 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드"는 인간 MHC(또한 인간 백혈구 항원(HLA)으로 지칭됨) 폴리펩타이드, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트 등) MHC 폴리펩타이드 및 다른 포유류 중(예를 들어, 토끼목, 비인간 영장류, 개과, 고양이과, 유제류(예를 들어, 말, 소, 양, 염소 등)의 MHC 폴리펩타이드 등을 포함하는, 다양한 종의 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 것을 의미한다. 용어 "MHC 폴리펩타이드"는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, β -2 마이크로글로불린 및 MHC 클래스 I 중쇄)를 포함하는 것을 의미한다.

[0076] 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β 2M(β 2M) 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄(H 쇠)("MHC-H")이다. 다른 예에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이고 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 β 2M 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2M과 MHC-H 쇠는 둘 다 인간 유래이고; 즉, MHC-H 쇠는 HLA 중쇄, 또는 이의 변이체이다. 달리 명확하게 언급되지 않는 한, 본 개시내용의 TMMP는 MHC 클래스 I 중쇄의 막 고정 도메인(막관통 영역), 또는 얻어진 TMMP를 이것이 발현되는 세포(예를 들어, 진핵 세포, 예컨대 포유류 세포)에 고정시키는 데 충분한 MHC 클래스 I 중쇄의 부분을 포함하지 않는다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄는 신호 펩타이드, 막관통 도메인, 또는 천연 MHC 클래스 I 중쇄와 결합된 세포내 도메인(세포질 꼬리)를 포함하지 않는다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄는 MHC 클래스 I 중쇄의 α 1, α 2 및 α 3 도메인만을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄는 약 270 아미노산(aa) 내지 약 290 aa의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄는 270 aa, 271 aa, 272 aa, 273 aa, 274 aa, 275 aa, 276 aa, 277 aa, 278 aa, 279 aa, 280 aa, 281 aa, 282 aa, 283 aa, 284 aa, 285 aa, 286 aa, 287 aa, 288 aa, 289 aa 또는 290 aa의 길이를 가진다.

[0077] 일부 경우에, TMMP의 MHC 폴리펩타이드는 인간 MHC 폴리펩타이드이며, 여기서 인간 MHC 폴리펩타이드는 또한 "인간 백혈구 항원("HLA") 폴리펩타이드로서 지칭된다. 일부 경우에, TMMP의 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I HLA 폴리펩타이드, 예를 들어, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드, 또는 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드이다.

[0078] **MHC 클래스 I 중쇄**

[0079] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 인간 HLA 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄는 270 aa, 271 aa, 272 aa, 273 aa, 274 aa, 275 aa, 276 aa, 277 aa, 278 aa, 279 aa, 280 aa, 281 aa, 282 aa, 283 aa, 284 aa, 285 aa, 286 aa, 287 aa, 288 aa, 289 aa 또는 290 aa의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 아미노산 서열의 (중쇄 공통 서열에서 가변적인 것으로 표시되는 해당 위치에 추가로) 1 내지 30, 1 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄는 막관통 또는 세포질 도메인을 포함하지 않는다. 예로서, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 인간 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 25 내지 300 또는 아미노산 25 내지 299(리더, 막관통 및 세포질 서열 모두 또는 실질적으로 모두를 결여함) 또는 아미노산 25 내지 365(리더를 결여함)에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0080] **HLA-A**

[0081] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP에 혼입될 수 있는 HLA-A 중쇄 펩타이드 서열 또는 이의 일부는 리더, 막관통 및 세포질 서열의 모두 또는 실질적으로 모두 없이 HLA A*2402 대립유전자 중쇄를 포함한다. 임의의 해당 대립유전자는 84번 위치에서 타이로신의 알라닌으로의 치환(Y84A); 84번 위치에서 타이로신의 시스테인으로의 치환(Y84C); 139번 위치에서 알라닌의 시스테인으로의 치환(A139C); 그리고 236번 위치에서 알라닌의 시스테인으로 치환(A236C)으로부터 선택된 84, 139 및/또는 236번 위치 중 하나 이상에서 돌연변이(도 6에 나타난 바와 같음)를 포함할 수 있다. 추가로, HLA-A*2402 중쇄 대립유전자의 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%) 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HLA-A 서열이 또한 사용될 수 있다(예를 들어, 이는 1 내지 25, 1 내지 5, 5

내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함할 수 있다).

[0082] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 다음의 HLA-A 공통 아미노산 서열을 포함하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다:

GSHSMRYF**X1**TSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQ**X2**MEPRAP
WIEQEGPEYWD**X3X4TX5X6X7KA****X8SQX9X10RX11X12LX13X14X15X16X17**
YYNQSE**X18**GSHT**X19QX20MX21**GCDVG**X22DX23**RFLRGY**X24QX25**AYDGK
DYIAL**X26**EDLRSWTAADMAAQ**X27TX287X29KWE****X30X31X32**EAEQ**X33RX3**
4YLX35GX36CVX37X38LRRYLENGKETLQRTD**X39**PKTHMTHH**X40X41**SDHE
ATLRCWAL**X42**FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGT**FQKWAX43**
VVVPSG**X44**EQRYTCHVQHEGLPKPLTLRW**X45** (서열번호 19),

[0083] 여기서 X1은 F, Y, S 또는 T이고; X2는 K 또는 R; X3은 Q, G, E, 또는 R; X4는 N 또는 E이고; X5는 R 또는 G이며; X6은 N 또는 K이고; X7은 M 또는 V이며; X8은 H 또는 Q이고; X9는 T 또는 I이며; X10은 D 또는 H이고; X11은 A, V 또는 E이며; X12는 N 또는 D이고; X13은 G 또는 R이며; X14는 T 또는 I이고; X15는 L 또는 A이며; X16은 R 또는 L이고; X17은 G 또는 R이며; X18은 A 또는 D이고; X19는 I, L 또는 V이며; X20은 I, R 또는 M이고; X21은 F 또는 Y이며; X22는 S 또는 P이고; X23은 W 또는 G이며; X24는 R, H 또는 Q이고; X25는 D 또는 Y이며; X26은 N 또는 K이고; X27은 T 또는 I이며; X28은 K 또는 Q이고; X29는 R 또는 H이며; X30은 A 또는 T이고; X31은 A 또는 V이며; X32는 H 또는 R이고; X33은 R, L, Q 또는 W이며; X34는 V 또는 A이고; X35는 D 또는 E이며; X36은 R 또는 T이고; X37은 D 또는 E이며; X38은 W 또는 G이고; X39는 P 또는 A이며; X40은 P 또는 A이고; X41은 V 또는 I이며; X42는 S 또는 G이고; X43은 A 또는 S이며; X44는 Q 또는 E이고; 그리고 X45는 P 또는 L이다.

[0084] **HLA-A24(HLA-A-2402)**

[0085] 하나의 비제한적 예로서, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A24(HLA-A*2402로도 지칭됨) 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFSTSVSRP-
GRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMPEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKV
KAHSQTDRENLRALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQA
YDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLR
RYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGE
DQTQDTELVETRPAGDGT**FQKWA**AVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLR
WEPSSQPTVPIVGIIAGLVLLGAVITGAVVAAMWRRNSSDRKGGSYSQAASS
DSAQGS DVSLTACKV (서열번호 20)

[0086] 이러한 MHC 클래스 I 중쇄는 아시아 혈통의 개체의 집단을 포함하는 아시아 집단에서 현저할 수 있다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Ala이다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Cys이다. 일부 경우에, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Ala이고, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0087] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A24(HLA-A*2402로도 지칭됨) 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRIAVGYVD-
DTQFVRFDSDAASQRMPEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLR
IA**LR**YYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQA YDGKDYIALKEDLR
SWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRT
DPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP
AGDGT**FQKWA**AVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 21),

[0088] 여기서, 아미노산 84는 Tyr이고, 아미노산 236은 Ala이며(아미노산 84 및 236은 볼드체이며 밑줄표시됨); 여기서, MHC 클래스 I 중쇄는

약 275개의 아미노산 길이를 가짐.

[0089] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A24(HLA-A*2402로도 지칭됨) 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVD-
DTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLR
IALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRS
WTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRT
DPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP

[0090] AGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 22), 여기서, 아미노산 84는 Ala이고, 아미노산 236은 Ala이며(아미노산 84 및 236은 볼드체이며 밑줄표시됨); 여기서, MHC 클래스 I 중쇄는 약 275개의 아미노산 길이를 가짐.

[0091] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A24(HLA-A*2402로도 지칭됨) 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVD-
DTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLR
IALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRS
WTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRT
DPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP

[0092] CGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 23), 여기서, 아미노산 84는 Tyr이고, 아미노산 236은 Cys이며(아미노산 84 및 236은 볼드체이며 밑줄표시됨); 여기서, MHC 클래스 I 중쇄는 약 275개의 아미노산 길이를 가짐.

[0093] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A24(HLA-A*2402로도 지칭됨) 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVD-
DTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLR
IALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRS
WTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRT
DPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP

[0094] CGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 24), 여기서, 아미노산 84는 Ala이고, 아미노산 236은 Cys이며(아미노산 84 및 236은 볼드체이며 밑줄표시됨); 여기서, MHC 클래스 I 중쇄는 약 275개의 아미노산 길이를 가짐.

[0095] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A24(HLA-A*2402로도 지칭됨) 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVD-
DTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLR
IALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRS
WTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRT
DPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP

[0096] AGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 25), 여기서, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Ala이며(아미노산 84 및 236은 볼드체이며 밑줄표시됨); 여기서, MHC 클래스 I 중쇄는

약 275개의 아미노산 길이를 가짐.

[0097] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A24(HLA-A*2402로도 지칭됨) 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRIAVGYVD-
DTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLR
LRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRS
WTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRT
DPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRP

[0098] CGDGT FQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 26), 여기서, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이며(아미노산 84 및 236은 볼드체이며 밑줄표시됨); 여기서, MHC 클래스 I 중쇄는 약 275개의 아미노산 길이를 가짐.

[0099] 베타-2 마이크로글로불린

[0100] 본 개시내용의 TMMP의 β2-마이크로글로불린(β2M) 폴리펩타이드는 인간 β2M 폴리펩타이드, 비-인간 영장류 β2M 폴리펩타이드, 류린 β2M 폴리펩타이드 동일 수 있다. 일부 예에서, β2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β2M 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 예에서, β2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β2M 아미노산 서열의 아미노산 21 내지 119에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0101] 일부 경우에, 적합한 β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE
HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTL SQP KIVKWDRDM

[0102] (서열번호 32) ; 그리고 HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFSTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI
EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDL(aa1){C}(aa2)AGSHTVQRM YGCDVGS
DWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSW(aa3){C}(aa4))HKWEAAHVAEQLR
AYLEGTCVEWLR RYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALS F
YPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL(aa5)(C)(aa6)QKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQ
HEGLPKPLTLRWE P (서열번호 27),

[0103] 여기서, {C}로서 표시되는 시스테인 잔기는 α1과 α2-1 나선 사이에 이황화결합을 형성하고, (C) 잔기는 12번 위치에서 β2M 폴리펩타이드 시스테인과 이황화결합을 형성한다. 상기 서열에서, "aa1"은 "아미노산 클러스터 1"이고; "aa2"는 "아미노산 클러스터 2"이며; "aa3"은 "아미노산 클러스터 3"이고; 그리고 "aa4"는 "아미노산 클러스터 4"이며; "aa5"는 "아미노산 클러스터 5"이고; 그리고 "aa6"은 "아미노산 클러스터 6"이며; 예를 들어, 도 10 참조. aa1, aa2, aa3, aa4, aa5 및 aa6의 각각의 경우는 1 내지 5개의 아미노산 잔기가 되도록 독립적으로 선택되되, 아미노산 잔기는 i) 임의의 천연 유래 (예를 들어, 암호화된) 아미노산으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 ii) 프롤린 또는 글리신을 제외한 임의의 천연 유래 아미노산이다.

[0104] 일부 경우에, MHC 폴리펩타이드는 기준 MHC 폴리펩타이드에 비해 단일 아미노산 치환을 포함하며(여기서, 기준 MHC 폴리펩타이드는 야생형 MHC 폴리펩타이드일 수 있음), 단일 아미노산 치환은 아미노산을 시스테인(Cys) 잔기로 치환한다. 이러한 시스테인 잔기는, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드에 존재할 때, 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스테인 잔기와 이황화결합을 형성할 수 있다.

[0105] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 내 제1 MHC 폴리펩타이드 및/또는 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드 내 제2 MHC 폴리펩타이드는 아미노산을 시스테인으로 치환하는 아미노산 치환을 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드에서 시스테인과의 이황화결합을 형성하며, 제1

MHC 폴리펩타이드 내 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화결합을 형성하거나, 또는 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화결합을 형성한다.

[0106] 예를 들어, 일부 경우에, HLA β 2-마이크로글로불린 및 HLA 클래스 I 중쇄에서 다음의 잔기 쌍 중 하나는 시스테인으로 치환된다(여기서 잔기 수는 성숙 폴리펩타이드의 수입): 1) β 2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 2) β 2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 237; 3) β 2M 잔기 8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 4) β 2M 잔기 10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 235; 5) β 2M 잔기 24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 6) β 2M 잔기 28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 232; 7) β 2M 잔기 98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 192; 8) β 2M 잔기 99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 9) β 2M 잔기 3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 120; 10) β 2M 잔기 31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 11) β 2M 잔기 53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 35; 12) β 2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 13) β 2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 122; 14) β 2M 잔기 63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 27; 15) β 2M 잔기 Arg3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gly120; 16) β 2M 잔기 His31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 17) β 2M 잔기 Asp53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg35; 18) β 2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 19) β 2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Asp122; 20) β 2M 잔기 Tyr63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Tyr27; 21) β 2M 잔기 Lys6, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 22) β 2M 잔기 Gln8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234; 23) β 2M 잔기 Tyr10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Pro235; 24) β 2M 잔기 Ser11, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln242; 25) β 2M 잔기 Asn24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Ala236; 26) β 2M 잔기 Ser28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 27) β 2M 잔기 Asp98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 His192; 및 28) β 2M 잔기 Met99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234.

[0107] MHC/HLA 클래스 I 중쇄의 아미노산 넘버링은 신호 펩타이드가 없는 성숙 MHC/HLA 클래스 I 중쇄에 관한 것이다. 예를 들어, 일부 경우에, 성숙 HLA-A 아미노산 서열의 잔기 236은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 성숙 HLA-B 아미노산 서열의 잔기 236은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 성숙 HLA-C 아미노산 서열의 잔기 236은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 도 6에 도시된 아미노산 서열의 잔기 32(성숙 β 2M의 Arg-12에 대응)는 Cys으로 치환된다.

[0108] 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVY SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HS-DLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSP KIVKWDRDM
(서열번호 31).

[0109] 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HS-DLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSP KIVKWDRDM
(서열번호 32).

[0110] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A*2402 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDS-
DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRYYNQSEA
GSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQYAYDGKDYLKEDLRSWTAADMAA
QITKRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTH
HPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQK
WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 21).

[0112]

[0113] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A*2402 아미노산 서열을 포함한다:

GSLSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS-
DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRALRAYNQSEA
GSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQYAYDGKDYLKEDLRSWTAADMAA
QITKRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTH
HPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPAGDGTFQK
WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 22).

[0114]

[0115] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSLSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS DAASQRMEPRAPWI
EQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDV
GSDGRFLRGYHQYAYDGKDYLKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVA
EQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWA
LGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRY
TCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 25).

[0116]

[0117] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSLSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS-
DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRALRYYNQSEA
GSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQYAYDGKDYLKEDLRSWTAADMAA
QITKRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTH
HPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPCGDGTFQK
WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 23).

[0118]

[0119] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSLSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS-
DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRALRAYNQSEA
GSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQYAYDGKDYLKEDLRSWTAADMAA
QITKRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTH
HPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPCGDGTFQK
WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 24).

[0120]

[0121] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSLSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS-
DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRALRCYNQSEA
GSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQYAYDGKDYLKEDLRSWTAADMAA
QITKRKWEAAHVAEQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTH
HPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPCGDGTFQK
WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 26).

[0122]

[0123] 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE
HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSP KIVKWDRDM
(서열번호 32);

[0124]

HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

및 본 개시내용의 TMMP의

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI
EQEGPEYWDEETGKVKASHSQTDRENLRALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDV
GSDGRFLRGYHQYAYDGKDYLKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVA
EQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWA
LGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP~~C~~GDGTFQKWAAVVVPSGEEQRY
TCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 23),

[0125] 여기서, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드에서 아미노산 236의 Cys 잔기와 β 2M 폴리펩타이드의 잔기 12의 Cys는 TMMP에서 서로 이황화 결합을 형성한다.

[0126] 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVYS~~C~~HPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDL
SFSKDWFSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTL~~S~~QPKIVKWDRDM (서열번호 32).

[0127]

[0128] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는: i) 제1 폴리펩타이드 쇠에서 펩타이드 에피토프와 β 2M 폴리펩타이드를 연결시키는 링커에 존재하는 Cys 잔기; 및 ii) 제2 폴리펩타이드 쇠에서 MHC 클래스 I 중쇄에 존재하는 Cys 잔기를 통해 서로에 대해 이황화 연결된다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄에 존재하는 Cys 잔기는 Y84C 치환으로서 도입되는 Cys이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 쇠에서 펩타이드 에피토프와 β 2M 폴리펩타이드를 연결시키는 링커는 GCGGS(G4S)_n(서열번호 33)이며, 여기서, n은 1 내지 9의 정수이다(즉, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9이다). 예를 들어, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 GCGSGGGSGGGSGGGSGGGGS(서열번호 34)를 포함한다. 다른 예로서, 링커는 아미노산 서열 GCGSGGGSGGGSGGGGS(서열번호 35)를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP의 이황화 연결된 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드의 예는 도 2A 내지 도 2F에서 개략적으로 도시된다.

[0129] **다량체 이황화결합된 TMMP**

[0130] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 적어도 2개의 이황화결합에 의해 서로 연결된다(즉, 2개의 쇠간 이황화결합). 이러한 다중 이황화-연결된 TMMP의 예는 도 7A 및 도 7B 및 도 8A 내지 도 8C에 개략적으로 도시된다. 추가로, 본 개시내용의 TMMP가 IgFc 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 이황화결합이 두 이형이량체 TMMP에서 IgFc 폴리펩타이드를 연결하도록 이형이량체 TMMP는 이량체화될 수 있다. 이러한 배열은 도 7C 및 도 7D에서 개략적으로 도시되며, 여기서 이황화결합은 파선으로 표시된다. 달리 언급되지 않는 한, 본 부문에서 다중 이황화-연결된 TMMP에 기재된 적어도 2개의 이황화결합은 이량체화된 TMMP에서 IgFc 폴리펩타이드를 연결하는 이황화결합을 지칭하지 않는다.

[0131] 위에서 언급된 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 적어도 2개의 이황화결합에 의해 서로 연결된다(즉, 2개의 쇠간 이황화결합). 예를 들어, 일부 예에서, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 2개의 쇠간 이황화결합에 의해 서로 연결된다. 다른 예로서, 일부 예에서, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 3개의 쇠간 이황화결합에 의해 서로 연결된다. 다른 예로서, 일부 예에서, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 4개의 쇠간 이황화결합에 의해 서로 연결된다.

[0132] 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드에서 펩타이드 에피토프가 Cys를 포함하는 링커에 의해 β 2M 폴리펩타이드에 연결된 일부 경우에, 적어도 2개의 이황화결합 중 적어도 하나는 제2 폴리펩타이드에서 MHC 클래스 I 중쇄의 Cys에 링커의 Cys를 연결한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드에서 펩타이드 에피토프가 링커에 의해 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드에 연결되는 경우, 적어도 2개의 이황화결합 중 적어도 하나는 제2 폴리펩타이드에 존재하는 β 2M 폴리펩타이드의 Cys에 링커의 Cys를 연결한다.

[0133] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해 증가된 안정성을 나타낸다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해 증가된 시험관내 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도

5배, 또는 적어도 10배 더 큰 시험관내 안정성을 나타낸다.

- [0134] 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해 다중 이황화-연결된 본 개시내용의 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)가 증가된 시험관내 안정성을 나타내는지의 여부는 시간에 따라 그리고/또는 구체화된 조건 하에 그리고/또는 TMMP의 정제 동안 샘플에 존재하는 이황화연결된 이형이량체 TMMP의 양을 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0135] 예를 들어, 일부 경우에, TMMP가 37℃에서 일정 시간 동안(예를 들어, 약 1주 내지 약 2주, 약 2주 내지 약 4주, 또는 약 4주 내지 약 2개월의 시간 기간 동안) 저장될 때, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 큰 시험관내 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 시험관내 37℃에서 28일 동안 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)를 저장한 후에 남아있는 이황화연결된 이형이량체 TMMP의 양은 시험관내 37℃에서 28일 동안 대조군 TMMP(다중 이황화-연결된 TMMP에 존재하는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 TMMP)를 저장한 후에 남아있는 이황화 연결된 이형이량체 TMMP의 양보다 적어도 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 크다.
- [0136] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해 증가된 생체내 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 큰 생체내 안정성을 나타낸다.
- [0137] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에서 2개의 이황화결합의 존재는, TMMP가 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP일 때 생성된 이황화-연결된 이형이량체 TMMP의 양에 비해 이황화-연결된 이형이량체 TMMP의 증가된 생성을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 시험관내 세포 배양물 내 포유류 세포에서 생성될 수 있으며, 포유류 세포는 액체 세포 배양물 배지에서 배양된다. TMMP는 세포 배양물 배지 내로 분비될 수 있다. 세포는 용해되어, 세포 용해물을 생성할 수 있고, TMMP는 세포 용해물에 존재할 수 있다. TMMP는 세포 배양물 배지 및/또는 세포 용해물로부터 정제될 수 있다. 예를 들어, TMMP가 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 세포 배양물 배지 및/또는 세포 용해물은 고정된 단백질 A와 접촉될 수 있다(예를 들어, 세포 배양물 배지 및/또는 세포 용해물은 단백질 A 칼럼에 적용될 수 있으며, 여기서, 단백질 A는 비드 상에 고정된다). 세포 배양물 배지 및/또는 세포 용해물에 존재하는 TMMP는 고정된 단백질 A에 결합하게 된다. 칼럼을 세척하여 비결합 물질을 제거한 후에, 결합된 TMMP를 용리시켜, 단백질 A 용출액을 생성한다. 단백질 A 용출액에 존재하는 이황화-연결된 이형이량체 TMMP의 양은 TMMP가 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP일 때 단백질 A 용출액에 존재하는 이황화-연결된 이형이량체 TMMP의 양보다 적어도 0.5%, 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9% 또는 적어도 10% 더 높다. 일부 경우에, 비응집 이황화-연결된 이형이량체 TMMP인 용출액 중의 총 TMMP 단백질의 백분율은 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 99%이다. 단백질 A 용출액은 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및/또는 하나 이상의 다른 추가적인 정제 단계로 처리될 수 있다.
- [0138] 일부 경우에, 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는: a) i) WT1 펩타이드 에피토프(여기서, WT1 펩타이드는 적어도 4개의 아미노산 길이(예를 들어, 4개의 아미노산 내지 25개의 아미노산)를 갖고; 예를 들어, WT1 펩타이드는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 내지 15, 15 내지 20, 또는 20 내지 25개의 아미노산 길이를 가짐); 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드, 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함한다(여기서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 이형이량체는 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 사이에 2개의 이황화결합을 포함함)(즉, 이형이량체는 i) 제1 폴리펩타이드를 제2 폴리펩타이드와 연결하는 제1 이황화결합; 및 ii) 제1 폴리펩타이드를 제2 폴리펩타이드와 연결하는 제2 이황화결합을 포함함). 다른 방법으로 표현하면, 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에서 제1 Cys 잔기와 이황화결합(제1 이황화결합)을 형성하는 제1 Cys 잔기를 포함하고; 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에서 제2 Cys 잔기와

이황화결합(제2 이황화결합)을 형성하는 제2 Cys 잔기를 포함한다.

[0139] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프; ii) 펩타이드 링커; 및 iii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드 중 하나 또는 둘 다는 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, TMMP는: a) i) 펩타이드 에피토프와 β 2M 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys와 ii) MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드 내로 도입된 제1 Cys 사이의, 제1 이황화결합; 및 b) 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 사이의 적어도 제2의 이황화결합을 포함하며, 여기서 적어도 제2 이황화결합은 i) 링커에 존재하는 Cys에 대해 C-말단인 제1 폴리펩타이드의 Cys와 ii) MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드 내로 도입된 제1 Cys에 대해 C-말단인 제2 폴리펩타이드의 Cys 사이에 있다.

[0140] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드에서 제1 및 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 서로로부터 약 10개의 아미노산 내지 약 200개의 아미노산만큼 떨어져 있다. 예를 들어, 일부 경우에, TMMP의 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드에서 제1 및 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 약 10개의 아미노산(aa) 내지 약 15 aa, 약 15 aa 내지 약 20 aa, 약 20 aa 내지 약 25 aa, 약 25 aa 내지 약 30 aa, 약 30 aa 내지 약 40 aa, 약 40 aa 내지 약 50 aa, 약 50 aa 내지 약 60 aa, 약 60 aa 내지 약 70 aa, 약 70 aa 내지 약 80 aa, 약 80 aa 내지 약 90 aa, 약 90 aa 내지 약 100 aa, 약 100 aa 내지 약 110 aa, 약 110 aa 내지 약 120 aa, 약 120 aa 내지 약 130 aa, 약 130 aa 내지 약 140 aa, 약 140 aa 내지 약 150 aa, 약 150 aa 내지 약 160 aa, 약 160 aa 내지 약 170 aa, 약 170 aa 내지 약 180 aa, 약 180 aa 내지 약 190 aa, 또는 약 190 aa 내지 약 200 aa이다.

[0141] 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드에서 제1 및 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 서로로부터 약 10개의 아미노산 내지 약 80개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 약 10개의 아미노산 내지 약 80 아미노산(예를 들어, 약 10개의 아미노산(aa) 내지 약 15 aa, 약 15 aa 내지 약 20 aa, 약 20 aa 내지 약 25 aa, 약 25 aa 내지 약 30 aa, 약 30 aa 내지 약 40 aa, 약 40 aa 내지 약 50 aa, 약 50 aa 내지 약 60 aa, 약 60 aa 내지 약 70 aa, 또는 약 70 aa 내지 약 80 aa)이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 10 aa, 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 15 aa, 16 aa, 17 aa, 18 aa, 19 aa, 20 aa, 21 aa, 22 aa, 23 aa, 24 aa 또는 25 aa이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 15 aa이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 20 aa이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 25 aa이다.

[0142] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드에서 제1 및 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 서로로부터 약 140개의 아미노산 내지 약 160개의 아미노산만큼 떨어져 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제2 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 약 140개의 아미노산 내지 약 160개의 아미노산이다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제2 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 140개의 아미노산(aa), 141 aa, 142 aa, 143 aa, 144 aa, 145 aa, 146 aa, 147 aa, 148 aa, 149 aa, 150 aa, 151 aa, 152 aa, 153 aa, 154 aa, 155 aa, 156 aa, 157 aa, 158 aa, 159 aa 또는 160 aa이다.

[0143] 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는: a) i) WT1 펩타이드(예를 들어, 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 WT1 펩타이드); 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드는 WT1 펩타이드와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하고, 펩타이드 링커는 Cys 잔기를 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드는 Cys 잔기를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 β 2M 폴리펩타이드임); 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드(여기서, 제2 MHC 폴리펩타이드는 (도 6에 도시된) HLA-A*2402의 아미노산 넘버링에 기반하여, 또는 다른 클래스 I 중쇄 대립유전자의 대응하는 위치에서 Y84C 치환 및 A236C 치환을 포함하는 클래스 I 중쇄이며, TMMP는 펩타이드 링커의 Cys 잔기와 클래스 I 중쇄의 84번 아미노산 위치 또는 다른 클래스 I 중쇄 대립유전자의 대응하는 위치의 Cys 잔기 사이의 이황화결합을 포함하며, TMMP는 β 2M 폴리펩타이드에서 도입된 Cys 잔기와 클래스 I 중쇄의 236번 아미노산 위치 또는 다른 클래스 I 중쇄 대립유전자의 대응하는 위치의 Cys 사이의 이황화결합을 포함함); 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역조

절 폴리펩타이드를 포함함)를 포함할 수 있다. 예는 도 7A 및 도 7B에 개략적으로 도시된다.

[0144] 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(서열번호 36)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 33)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 37)을 포함하며, n은 1이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 35)을 포함하며, n은 2이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 34)을 포함하며, n은 3이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 38)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 39)을 포함하며, n은 5이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 40)을 포함하며, n은 6이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 41)을 포함하며, n은 7이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 42)을 포함하며, n은 8이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 43)을 포함하며, n은 9이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 44)을 포함하며, n은 10이다.

[0145] 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(서열번호 45)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 46)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 47)을 포함하며, n은 1이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 48)을 포함하며, n은 2이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 49)을 포함하며, n은 3이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 50)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 51)을 포함하며, n은 5이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 52)을 포함하며, n은 6이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 53)을 포함하며, n은 7이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 54)을 포함하며, n은 8이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 55)을 포함하며, n은 9이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 56)을 포함하며, n은 10이다.

[0146] 다음은 HLA-A*2402의 아미노산 넘버링(도 6에 도시)에 기반하여 Y84C 치환 및 A236C 치환을 포함하는 MHC 클래스 I 중쇄의 비제한적 예이다.

[0147] **HLA-A**

[0148] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는: a) i) WT1 펩타이드(예를 들어, 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 WT1 펩타이드); 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드는 WT1 펩타이드와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하고, 펩타이드 링커는 Cys 잔기를 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드는 Cys 잔기를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 β 2M 폴리펩타이드임); 및 b) 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HLA-A MHC 클래스 I 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩타이드:

gshsmryfstsvsrpgrgeprfiavgyvddtqfvrfdstdaasqrmeprapwieqegpeywdcet-
gkvkshsqtrenlrialrCynqseagshltqmmfsgcdvsgdgrflrgyhqaydgkdyialkedlrswtadmaaqi
tkrkweahvaeqqrlylegtcvdglrrylengketlqrdppkthmthhpisdheatlrcwalgfypacitltwqrdge
dqtqdtelvetrpCgdgtfqkwaavvpsgeeqrytchvqheglpkpltrwe (서열번호 26)

[0149] (여기서, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys임); 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(서열번호 36)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 33)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함한다. 예를 들어, β 2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

**IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDL
SFSKDWSFYLLYYTEFTPTKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM**

(서열번호 32),

여기서 아미노산 12는 Cys이다. 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 표적 T 세포 상에서 활성화/자극 효과 또는 표적 T 세포 상에서 억제/저해 효과를 발휘하는 폴리펩타이드일 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인(예를 들어, IL2 폴리펩타이드, IL7 폴리펩타이드, IL12 폴리펩타이드, IL15 폴리펩타이드, IL17 폴리펩타이드, IL21 폴리펩타이드, IL27 폴리펩타이드, IL-23 폴리펩타이드, TGF β 폴리펩타이드 등; 및 모든 패밀리 구성원, 예를 들어, IL17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, IL-17E를 포함), 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드(CD80 및 CD86은 각각 B7-1 및 B7-2로도 알려짐), CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드, JAG1(CD339) 폴리펩타이드, ICAM(CD540) 폴리펩타이드, PD-L1 폴리펩타이드, FasL 폴리펩타이드, PD-L2 폴리펩타이드, PD-1H(VISTA) 폴리펩타이드, ICOS-L(CD275) 폴리펩타이드, GITRL 폴리펩타이드, HVEM 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드 및 CX3CL1 폴리펩타이드, 갈렉틴-9 폴리펩타이드, CD83 폴리펩타이드, CD30L 폴리펩타이드, HLA-G 폴리펩타이드, MICA 폴리펩타이드, MICB 폴리펩타이드, HVEM(CD270) 폴리펩타이드, 림포톡신 베타 수용체 폴리펩타이드, 3/TR6 폴리펩타이드, ILT3 폴리펩타이드, ILT4 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드 및 CX3CL1 폴리펩타이드일 수 있다. 이들 면역조절 폴리펩타이드는 야생형 폴리펩타이드 또는 야생형 폴리펩타이드의 변이체일 수 있다. 이들 중, 다음의 면역조절 폴리펩타이드는 활성화/자극 효과를 생성할 수 있다: CD80, CD86, 4-1BBL, OX40L, CD70, ICOS-L, CD40, ICAM(CD54), IL2, IL7, IL12, IL15, IL17, IL21, IL27, IL23, GITRL, TGF β , 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, CXCL10, CXCL9, CXCL11, CXCL13 및 CX3CL1. 이들 중, 다음의 면역조절 폴리펩타이드는 억제/저해 효과를 생성할 수 있다: PD-1H, PD-L1, PD-L2, TGF β , FasL, HVEM, 갈렉틴-9, ILT3, ILT4. TGF β , 폴리펩타이드는 내용에 따라서 활성화/자극 효과 또는 억제/저해 효과 중 하나를 생성할 수 있다. 일부 경우에, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 감소된 친화도 변이체이다. 일부 경우에, 제1폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다.

[0150] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 HLA-A 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 HLA-A*2402 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A236C 치환을 포함한다.

[0151] 스캐폴드 폴리펩타이드

[0152] TMMP는 Fc 폴리펩타이드를 포함할 수 있거나, 또는 다른 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0153] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 항체-기반 스캐폴드 폴리펩타이드 및 비-항체-기반 스캐폴드를 포함한다. 비-항체-기반 스캐폴드는, 예를 들어, 알부민, XTEN(연장된 재조합체) 폴리펩타이드, 트랜스페린, Fc 수용체 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Hassounh et al. (2012) *Methods Enzymol.* 502:215]; 예를 들어, (Val-Pro-Gly-X-Gly; 서열번호 250)의 펜타펩타이드 반복 단위를 포함하는 폴리펩타이드, 여기서, X는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산임), 알부민-결합 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Valluzzi et al. (2002) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 357:165] 참조), 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드(SELP; 예를 들어, 문헌[Megeed et al. (2002) *Adv Drug Deliv Rev.* 54:1075]) 등을 포함한다. 적합한 XTEN 폴리펩타이드는, 예를 들어, WO 2009/023270, WO 2010/091122, WO 2007/103515, 미국 특허 제 2010/0189682호 및 미국 특허 제2009/0092582호에 개시된 것을 포함하고; 또한 문헌[Schellenberger et al. (2009) *Nat Biotechnol.* 27:1186)] 참조한다. 적합한 알부민 폴리펩타이드는, 예를 들어, 인간 혈청 알부민을 포함한다.

[0154] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 일부 경우에 반감기 연장 폴리펩타이드일 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 TMMP에 비해 TMMP의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예를 들어, 일부 경우에, 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 TMMP에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 TMMP의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예로서, 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드가 없는 대조군 TMMP에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 TMMP의 생체내 반감기(예

를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다.

[0155] **Fc 폴리펩타이드**

[0156] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드 섹스는 Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP의 Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc, 인간 IgG2 Fc, 인간 IgG3 Fc, 인간 IgG4 Fc 등일 수 있다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4A 내지 도 4G에 도시된 Fc 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 영역은 도 4A에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 영역은 도 4A에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 N77의 치환을 포함하며; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 N77A 치환을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4A에 도시된 인간 IgG2 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4A에 도시된 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 99 내지 325에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4A에 도시된 인간 IgG3 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4A에 도시된 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 19 내지 246에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4B에 도시된 인간 IgM Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4B에 도시된 인간 IgM Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 276에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4C에 도시된 인간 IgA Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4C에 도시된 인간 IgA Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 234에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0157] 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4C에 도시된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4C에 도시된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 100 내지 327에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0158] 일부 경우에, IgG4 Fc 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED-
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
KVSNNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 57).

[0160] 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 4A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 N297(도 4A에 도시된 아미노산 서열의 N77)의 아스파라긴 이외

의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 4A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 4C에 도시된 아미노산 서열(도 4A에 도시된 아미노산 서열의 N77인 N297A 치환을 포함하는 인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 L234(도 4A에 도시된 아미노산 서열의 L14)의 류신 이외의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 4A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 L235(도 4A에 도시된 아미노산 서열의 L15)의 류신 이외의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 4A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 4A에 도시된 C-말단의 Lys을 포함한다. 다른 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 4A에 도시된 C-말단의 Lys을 포함하지 않는다.

[0161] 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 4E에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4E에 도시된 아미노산 서열을 포함하지만, C-말단의 Lys은 없다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 4F에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4F에 도시된 아미노산 서열을 포함하지만, C-말단의 Lys은 없다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 4G에 도시된 아미노산 서열(도 4G에 도시된 아미노산 서열의 14 및 15번 위치에 대응하는 L234A 치환 및 L235A 치환을 포함하는 인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4G에 도시된 아미노산 서열을 포함하지만, C-말단의 Lys은 없다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 프롤린 이외의 아미노산으로 P331의 치환(도 4A에 도시된 아미노산 서열의 P111)을 제외하고, 도 4A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함하며; 일부 경우에, 치환은 P331S 치환이다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 L234 및 L235에서(도 4A에 도시된 아미노산 서열의 L14 및 L15)의 류신 이외의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 4A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 L234 및 L235에서(도 4A에 도시된 아미노산 서열의 L14 및 L15)의 류신 이외의 아미노산으로의 치환 및 P331(도 4A에 도시된 아미노산 서열의 P111)의 프롤린 이외의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 4A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 4E에 도시된 아미노산 서열(L234F, L235E 및 P331S 치환을 포함하는(도 4E에 도시된 아미노산 서열의 14, 15 및 111번 아미노산 위치에 대응하는) 인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 4G에 도시된 바와 같은 L234A 및 L235A 치환(도 4A에 도시된 아미노산 서열의 L14 및 L15의 Ala으로의 치환)을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4G에 도시된 아미노산 서열을 포함하지만, C-말단의 Lys은 없다. 예를 들어, 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4H에 도시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0162] **링커**

[0163] 본 개시내용의 TMMP는 하나 이상의 링커를 포함할 수 있으며, 여기서 하나 이상의 링커는: i) MHC 클래스 I 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이(이러한 링커는 본 명세서에서 "L1"로서 지칭됨); ii) 면역조절 폴리펩타이드와 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이(이러한 링커는 본 명세서에서 "L2"로서 지칭됨); iii) 제1 면역조절 폴리펩타이드와 제2 면역조절 폴리펩타이드 사이(이러한 링커는 본 명세서에서 "L3"으로서 지칭됨); iv) 펩타이드 항원("에피토프")과 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이; v) MHC 클래스 I 폴리펩타이드와 이량체화 폴리펩타이드 사이(예를 들어, 이량체화 쌍의 제1 또는 제2 구성원); 및 vi) 이량체화 폴리펩타이드(예를 들어, 이량체화 쌍의 제1 구성원 또는 제2 구성원)와 IgFc 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다.

[0164] 적합한 링커(또한 "스페이서"로서 지칭됨)는 용이하게 선택될 수 있고, 임의의 다수의 적합한 길이, 예컨대 1개의 아미노산 내지 25개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 20개의 아미노산, 2개의 아미노산 내지 15개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 12개의 아미노산(4개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 5개의 아미노산 내지 9개의 아미노산, 6개의 아미노산 내지 8개의 아미노산, 또는 7개의 아미노산 내지 8개의 아미노산을 포함)을 가질 수 있다. 적합한 링커는 길이가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 아미노산일 수 있다. 일부 경우에, 링커는 길이가 25개의 아미노산 내지 50개의 아미노산, 예를 들어, 길이가 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 또는 45 내지 50개의 아미노산이다.

[0165] 예시적인 링커는 글리신 중합체($(G)_n$), 글리신-세린 중합체(예를 들어, $(GS)_n$, $(GSGGS)_n$ (서열번호 58) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 59)을 포함하며, n 은 적어도 1의 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 당업계에 공지된 다른 유연한 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체가 사용될 수 있으며; Gly과 Ser은 둘 다 상대적으로 불포화이고, 따라서 성분 사이의 중성 테터(tether)로서 작용할 수 있다. 글리신 중합체가 사용될 수 있으며; 글리신은 심지어 알라닌보다 상당히 더 많은 파이-프사이 공간에 접근하고, 더 긴 측쇄를 갖는 잔기보다 훨씬 덜 제한되어 있다(문헌[Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142(1992)] 참조). 예시적인 링

키는 GGSG(서열번호 60), GSGG(서열번호 61), GSGG(서열번호 62), GSGG(서열번호 63), GGGG(서열번호 64), GSSSG(서열번호 65) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예시적인 링커는, 예를 들어, Gly(Ser₄)n(서열번호 66)일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GSSSS)n(서열번호 67)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GSSSS)n(서열번호 68)을 포함하며, n은 5이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 69)을 포함하며, n은 1이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 70)을 포함하며, n은 2이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 71)을 포함하며, n은 3이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 72)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 73)을 포함하며, n은 5이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 74)을 포함하며, n은 6이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 75)을 포함하며, n은 7이고, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 76)을 포함하며, n은 8이며, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 77)을 포함하고, n은 9이며, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 78)을 포함하고, n은 10이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 79)를 포함한다.

[0166] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드에 존재하는 링커 폴리펩타이드는 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스테인 잔기와 이황화결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기를 포함한다. 일부 경우에, 예를 들어, 적합한 링커는 아미노산 서열 GCGSGGGSGGGGS(서열번호 35)를 포함한다. 다른 예로서, 적합한 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 33)을 포함할 수 있으며, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9이다. 예를 들어, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 GCGSGGGSGGGSGGGGS(서열번호 34)를 포함한다. 다른 예로서, 링커는 아미노산 서열 GCGSGGGSGGGGS(서열번호 35)를 포함한다.

[0167] 에피토프

[0168] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프(하나 이상의 에피토프를 제시하는 펩타이드)는 MHC와 함께 TCR에 에피토프를 제시하는 WT-1 펩타이드, 예를 들어, WT-1 펩타이드이다.

[0169] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 6개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 7개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 8개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 9개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 10개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 11개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 6개의 아미노산 내지 25개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 6개의 아미노산 내지 20개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 7개의 아미노산 내지 25개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 7개의 아미노산 내지 20개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 적어도 4개의 아미노산, 길이가 적어도 6개의 아미노산 또는 길이가 적어도 7개의 아미노산이다.

[0170] 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 길이가 약 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산일 수 있으며, 예를 들어, 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa) 내지 10 aa, 10 aa 내지 15 aa, 15 aa 내지 20 aa, 또는 20 aa 내지 25 aa일 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7, aa, 8 aa, 9 aa, 10 aa, 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 15 aa, 16 aa, 17 aa, 18 aa, 19 aa, 20 aa, 21 aa, 22 aa, 23 aa, 24 aa 또는 25 aa일 수 있다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 에피토프는 길이가 5개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 예를 들어, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa 또는 10 aa이다.

[0171] 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 T-세포에 의해 특이적으로 결합되는 펩타이드이며, 즉, 에피토프는 WT-1 에피토프-특이적 T 세포에 의해 특이적으로 결합된다. 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하지만, 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 실질적으로 결합하지 않는다. 예를 들어, 10^{-6} M 미만, 10^{-5} M 미만, 또는 10^{-4} M 미만인 친화도라고 하더라도, 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하고, 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 결합한다. 에피토프-특이적 T 세포는 적어도 10^{-7} M, 적어도 10^{-8} M, 적어도 10^{-9} M 또는 적어도 10^{-10} M의 친화도로 특이적인 에피토프에 결합할 수 있다.

[0172] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 펩타이드는: a) HLA-A*2402-제한 에피토프를 제시하고; b) 9

내지 25개의 아미노산 길이를 갖는 펩타이드 에피토프를 갖고; 그리고 c) 302 내지 310(RVPGVAPTL)(서열번호 80), 302 내지 310; V303Y(RYPGVAPTL)(서열번호 81), 126 내지 134:M127Y(RYFPNAPYL)(서열번호 82) 및 417 내지 425; W418Y(RYPSCQKKF)(서열번호 83)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 RYPGVAPTL(서열번호 81)을 갖고; 9개의 아미노산 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 RYFPNAPYL(서열번호 82)을 갖고; 9개의 아미노산 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 RYFPNAPYL(서열번호 82)을 갖고; 9개의 아미노산 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 RYPSCQKKF(서열번호 83)를 갖고; 9개의 아미노산 길이를 갖는다.

[0173] **HLA/펩타이드 결합 분석**

[0174] 주어진 펩타이드(예를 들어, WT-1 펩타이드)가 클래스 I HLA(HLA 중쇄 및 β 2M 폴리펩타이드를 포함)에 결합하는지의 여부 및 HLA 복합체에 결합되는 때는 에피토프를 TCR에 효과적으로 제시할 수 있고, 임의의 다수의 잘 공지된 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 분석은 결합 분석 및 T-세포 활성화 분석을 포함한다.

[0175] **세포 기반 결합 분석**

[0176] 일례로서, 세포-기반 펩타이드-유도 안정화 분석을 사용하여 펩타이드-HLA 클래스 I 결합을 결정할 수 있다. 본 분석에서, 관심 대상의 펩타이드는 TAP-결핍 세포, 즉, 항원 가공(TAP) 기작과 연관된 결합 수용체, 및 결과적으로, 소수의 표면 클래스 I 분자를 갖는 세포에 결합하도록 허용된다. 이러한 세포는, 예를 들어, 인간 T2 세포주(T2(174 × CEM.T2; American Type Culture Collection(ATCC) 번호 CRL-1992)를 포함한다. 문헌[Henderson et al. (1992) *Science*255:1264]. 세포체 내로 사이토줄 펩타이드의 효율적인 TAP-매개 수송 없이, 조립된 클래스 I 복합체는 구조적으로 불안정하며, 세포 표면에서 일시적으로만 유지된다. 그러나, T2 세포가 클래스 I에 결합할 수 있는 외인성 펩타이드와 함께 인큐베이션될 때, 표면 펩타이드-HLA 클래스 I 복합체는 안정화되고, 예를 들어, pan 항-클래스 I 단클론성 항체를 이용하는유세포분석에 의해 검출될 수 있다. 펩타이드의 첨가에 의한 세포 표면 상의 펩타이드-HLA 복합체의 안정화 및 그 결과로 인한 증가된 수명은 이들의 정체를 입증한다. 분석 유세포분석을 이용하여 수행될 수 있으며, 예를 들어, pan-HLA 클래스 I 항체는 형광 표지를 포함한다. HLA H 쇠의 다양한 대립형질 형태에 대한 펩타이드의 결합은 관심 대상의 대립형질 HLA H 쇠를 발현시키기 위해 T2 세포를 유전자 변형시킴으로써 시험될 수 있다.

[0177] 다음은 HLA A*0201에 대한 펩타이드 결합을 평가하는 T2 분석 사용의 비제한적 예이다. T2 세포는 세포 배양물 배지에서 세척되고, 10^6 개의 세포/ml로 농축된다. 관심 대상의 펩타이드는 세포 배양물 배지에서 제조되고, 연속 희석되어 200 μ M, 100 μ M, 20 μ M 및 2 μ M의 농도를 제공한다. 세포는 각각의 펩타이드 희석물과 1:1로 혼합되어 200 μ l의 최종 용적 및 100 μ M, 50 μ M, 10 μ M 및 1 μ M의 최종 펩타이드 농도를 제공한다. HLA A*0201 결합 펩타이드, GILGLVTL(서열번호 84) 및 비-HLA A*0201-제한 펩타이드, HPVGEADYE(서열번호 85)(HLA-B*3501)는 각각 양성 및 음성 대조군으로서 포함된다. 세포/펩타이드 혼합물은 37°C 5% CO₂에서 10분 동안 유지되고; 이어서, 실온에서 밤새 인큐베이션된다. 이어서, 세포는 2시간 동안 37°C에서 인큐베이션되고, 형광 표지된 항-인간 HLA 항체로 염색된다. 세포를 인산염 완충 식염수로 2회 세척하고, 유세포 분석을 이용하여 분석한다. 항-HLA 항체 염색의 평균 형광 강도(MFI)를 사용하여 결합 강도를 측정한다.

[0178] **생화학적 결합 분석**

[0179] HLA 폴리펩타이드(β 2M 폴리펩타이드와 복합체화된 HLA 중쇄 폴리펩타이드)는 무세포 시험관내 분석 시스템에서 관심 대상의 펩타이드에 대한 결합에 대해 시험될 수 있다. 예를 들어, 표지된 기준 펩타이드(예를 들어, 형광 표지)는 HLA 폴리펩타이드(β 2M 폴리펩타이드와 복합체화된 HLA 중쇄 폴리펩타이드)에 결합하게 되어, HLA-기준 펩타이드 복합체를 형성한다. HLA-기준 펩타이드 복합체로부터 표지된 기준 펩타이드를 대신하는 관심 대상의 시험 펩타이드의 능력이 시험된다. 상대적 결합 친화도는 결합된 기준 펩타이드를 대신하는 데 필요한 시험 펩타이드의 양으로서 계산된다. 예를 들어, 문헌[van der Burg et al. (1995) *Human Immunol.* 44:189] 참조.

[0180] 다른 예에서, 관심 대상의 펩타이드는 HLA 분자(β 2M 폴리펩타이드와 복합체화된 HLA 중쇄)와 함께 인큐베이션될 수 있고, HLA/펩타이드 복합체의 안정화는 면역분석 형식으로 측정될 수 있다. 관심 대상의 펩타이드가 HLA 분자를 안정화시키는 능력은 공지된 T-세포 에피토프를 제시하는 대조군 펩타이드의 능력과 비교된다. 안정화 검출은 항-HLA 항체를 이용하여 검출된 HLA/펩타이드 복합체의 천연 입체구조의 존재 또는 부재에 기반한다. 예를 들어, 문헌[Westrop et al. (2009) *J. Immunol. Methods* 341:76; Steinitz et al. (2012) *Blood*119:4073];

및 미국 특허 제9,205,144호 참조.

[0181] T-세포 활성화 분석

[0182] 주어진 펩타이드가 클래스 I HLA(HLA 중쇄 및 β 2M 폴리펩타이드를 포함)에 결합하는지의 여부 및 HLA 복합체에 결합되는 때는 에피토프를 TCR에 효과적으로 제시할 수 있고, 펩타이드-HLA 복합체에 대한 T-세포 반응을 평가함으로써 결정될 수 있다. 측정될 수 있는 T-세포 반응은, 예를 들어, 인터페론-감마($IFN\gamma$) 생성, 세포독성 활성 등을 포함한다.

[0183] ELISPOT 분석

[0184] 적합한 분석은, 예를 들어, 효소 결합 면역스팟(ELISPOT) 분석을 포함한다. 본 분석에서, $CD8^+$ T 세포에 의한 $IFN\gamma$ 의 생성은 HLA 클래스 I과 복합체화된 관심 대상의 펩타이드를 제시하는 항원-제시 세포(APC)에 뒤이어 측정된다. $IFN\gamma$ 에 대한 항체는 다중-웰 플레이트의 웰 상에 고정된다. APC는 웰에 첨가되고, 펩타이드가 APC의 표면 상에서 HLA 클래스 I에 결합하도록 관심 대상의 펩타이드와 함께 일정 시간 동안 인큐베이션된다. 펩타이드에 특이적인 $CD8^+$ T 세포는 웰에 첨가되고, 플레이트는 약 24시간 동안 인큐베이션된다. 이어서, 웰은 세척되고, 고정된 항- $IFN\gamma$ 항체에 결합된 임의의 $IFN\gamma$ 는 검출 가능하게 표지된 항- $IFN\gamma$ 항체를 이용하여 검출된다. 비색 분석이 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출 가능하게 표지된 항- $IFN\gamma$ 항체는, 예를 들어, 알칼리성 포스파타제에 접합된 스트렙타비딘을 이용하여 검출될 수 있는 바이오틴-표지된 항- $IFN\gamma$ 항체일 수 있다. BCIP/NBT(5-브로모-4-클로로-3-인돌릴 포스페이트/나이트로 블루 테트라졸륨) 용액을 첨가하여 분석을 진행한다. $IFN\gamma$ -분비 T 세포의 존재를 착색된 스팟으로 확인한다. 음성 대조군은 펩타이드와 접촉되지 않은 APC를 포함한다. 다양한 HLA H쇄 대립유전자를 발현시키는 APC를 사용하여 관심 대상의 펩타이드가 특정 HLA H쇄를 포함하는 HLA 클래스 I 분자에 효과적으로 결합하는지의 여부를 결정한다.

[0185] 세포독성 분석

[0186] 주어진 펩타이드가 특정 HLA 클래스 I H쇄에 결합하는지의 여부 및 H쇄를 포함하는 HLA 클래스 I 복합체에 결합되는 때는 에피토프를 TCR에 효과적으로 제시할 수 있고, 또한 세포독성 분석을 이용하여 결정될 수 있다. 세포독성 분석은 세포독성 $CD8^+$ T 세포와 함께 표적 세포의 인큐베이션을 수반한다. 표적 세포는 이의 표면 상에 관심 대상의 펩타이드를 포함하는 펩타이드/HLA 클래스 I 복합체 및 시험될 HLA H쇄를 포함하는 HLA 클래스 I 분자를 나타낸다. 표적 세포는, 예를 들어, ^{51}Cr 으로 방사성 표지될 수 있다. 표적 세포가 세포독성 $CD8^+$ T 세포 상에서 TCR에 에피토프를 효과적으로 제시하여, 표적 세포를 향해 $CD8^+$ T 세포에 의한 세포독성 활성을 유도하는지의 여부는, 용해된 표적 세포로부터 ^{51}Cr 의 방출을 측정함으로써 결정된다. 특이적 세포독성은 펩타이드의 존재 하의 세포독성 활성의 양에서 펩타이드의 부재 하의 세포독성 활성의 양을 차감 것으로서 계산될 수 있다.

[0187] 펩타이드-HLA 사량체를 이용하는 항원-특이적 T 세포의 검출

[0188] 다른 예에서, 펩타이드-HLA 복합체의 다량체(예를 들어, 사량체)는 형광 또는 중금속 태그에 의해 생성된다. 이어서, 다량체는 유세포분석(FACS) 또는 질량 세포 측정(CyTOF)을 통해 특정 T 세포를 확인 및 정량화하는 데 사용될 수 있다. 에피토프-특이적 T 세포의 검출은 펩타이드-결합된 HLA 분자가 항원-특이적 T 세포의 서브세트 상에서 특정 TCR에 결합할 수 있다는 직접적인 증거를 제공한다. 예를 들어, 문헌[Klenerman et al. (2002) *Nature Reviews Immunol.* 2:263] 참조.

[0189] 면역조절 폴리펩타이드

[0190] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드는 야생형 면역조절 폴리펩타이드이다. 다른 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드는 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해, 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 갖는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 공동면역조절 도메인에 대해 감소된 친화도를 나타내는 적합한 면역조절 도메인은 야생형 면역조절 도메인으로부터 1개의 아미노산(aa) 내지 20 aa 차이를 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 1 aa, 2 aa, 3 aa, 4 aa, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa 또는 10 aa의 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드만큼 아미노산 서열에 차이가 있다. 다른 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 15 aa, 16 aa, 17 aa, 18 aa, 19 aa, 또는 20 aa의 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드만큼 아

지 않는다:

- [0203] a) 4-1BBL(면역조절 폴리펩타이드) 및 4-1BB(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);
- [0204] b) PD-L1(면역조절 폴리펩타이드) 및 PD1(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);
- [0205] c) IL-2(면역조절 폴리펩타이드) 및 IL-2 수용체(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드);
- [0206] d) CD80(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD86(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드);
- [0207] e) CD86(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD28(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드);
- [0208] f) OX40L(CD252)(면역조절 폴리펩타이드) 및 OX40(CD 134)(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드);
- [0209] g) Fas 리간드(면역조절 폴리펩타이드) 및 Fas(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);
- [0210] h) ICOS-L(면역조절 폴리펩타이드) 및 ICOS(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);
- [0211] i) ICAM(면역조절 폴리펩타이드) 및 LFA-1(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);
- [0212] j) CD30L(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD30(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드);
- [0213] k) CD40(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD40L(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드);
- [0214] l) CD83(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD83L(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드);
- [0215] m) HVEM(CD270)(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD160(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);
- [0216] n) JAG1(CD339)(면역조절 폴리펩타이드) 및 Notch(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);
- [0217] o) JAG1(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD46(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드);
- [0218] p) CD80(면역조절 폴리펩타이드) 및 CTLA4(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드);
- [0219] q) CD86(면역조절 폴리펩타이드) 및 CTLA4(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드); 및
- [0220] r) CD70(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD27(동족 공동-면역조절 폴리펩타이드).

[0221] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 100nM 내지 100 μ M인 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도를 가진다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0222] 본 개시내용에 제공되는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타낸다. 유사하게, 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타낸다. 따라서, 예를 들어, 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 본 개시내용의 TMMP는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μ M이다. 예를 들어, 일부 경우에, 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 본 개시내용의 TMMP는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0223] 도 9에서 개략적으로 도시된 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드(즉, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드)는 임의의 다양한 위치에서 본 개시내용의 TMMP에 존재할 수 있다. 도 9는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물 위치를 도시하지만; 그러나, 면역조절 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 다양한 면역조절 폴리펩타이드일 수 있다. 도 9에 도시된 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드는 1) MHC 클래스 I 중쇄에 대해 N-말단; 2) MHC 클래스 I 중쇄에 대해 C-말단 및 Ig Fc 폴리펩타이드에 대해 N-말단; 다시 말해서, MHC 클래스 I

중쇄와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; 3) Ig Fc 폴리펩타이드에 대해 C-말단; 4) 펩타이드 에피토프에 대해 N-말단; 또는 5) β 2M 폴리펩타이드에 대해 C-말단일 수 있다.

[0224] PD-L1 변이체

[0225] 하나의 비제한적 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 PD-L1 폴리펩타이드이다. 야생형 PD-L1은 PD1에 결합한다.

[0226] 야생형 인간 PD-L1 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

MRIFAVFIFM TYWHLLNAFT VTPPKDLYVV EYGSNMTIEC KF-
PVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QL-
SLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR
ILVVDPTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL
FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAEVIPGNI LNVSICKLT LSPST
(서열번호 1).

[0227]

[0228] 야생형 인간 PD-L1 엑토도메인은 다음의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

FT VTPPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME
DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG
VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAEGY
PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FR-
RLDPEENH TAEVIPGNI LNVSICKI (서열번호 2).

[0229]

[0230] 야생형 PD-1 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

WFLDSPDR PWNPTFSPA LLVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SP-
SNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTVL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YL-
CGAISLAP KAIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPP RPAGQFQTLV
VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS
VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG
PRSAQPLRPE DGHCSWPL (서열번호 3).

[0231]

일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 PD-L1 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 PD-1 폴리펩타이드이다.

[0232]

일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD-L1 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, PD-1(예를 들어, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD-1 폴리펩타이드)에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD-L1 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과인 수 미만인 결합 친화도로 PD-1(예를 들어, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD-1 폴리펩타이드)에 결합한다.

[0233]

일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 PD-1에 대한 결합 친화도가 1nM 내지 1mM이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 PD-1에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μ M이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M인 PD1(예를 들어, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD1 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도를 갖는다.

- [0234] 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.
- [0235] 적합한 PD-L1 변이체는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:
- FT VTPVK~~X~~LYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME
DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG
VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAEGY
PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVSTSLRIN TTTNEIFYCT FR-
RLDPEENH TAEVIPGNI LNVSICK (서열번호 86)
- [0236] , 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다. 일부 경우에, X는 Arg이다.
- [0237] 적합한 PD-L1 변이체는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:
- FT VTPKDL~~Y~~VV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AAL~~X~~VYWEME
DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG
VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAEGY
PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVSTSLRIN TTTNEIFYCT FR-
RLDPEENH TAEVIPGNI LNVSICK (서열번호 87),
- [0238] 여기서 X는 Ile 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Asp이다.
- [0239] 적합한 PD-L1 변이체는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:
- FT VTPKDL~~Y~~VV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME
DKNIIQFVHG E~~X~~DLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG
VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAEGY
PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVSTSLRIN TTTNEIFYCT FR-
RLDPEENH TAEVIPGNI LNVSICK (서열번호 88)
- [0240] , 여기서, X는 Glu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Arg이다.
- [0241] CD80 변이체
- [0242] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 CD80 폴리펩타이드이다. 야생형 CD80은 CD28에 결합한다. 야생형 CD80은 또한 CD86에 결합한다.

[0243] 인간 CD80의 엑토도메인의 야생형 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

VIHVTKEVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMVLTMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 4).

[0244]

[0245] 야생형 CD28 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MLRLLLALNL FP-
SIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSK KYSYNLFSRE FRASLHKGLD
SAVEVCVVYGY NYSQQLQVYS KTGFNC DGKL GNE SVTFYLQ NLYVNQTDIY
FCKIEVMYPP PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG
GVLACYSLLV TVAFIIFWVR SKRSRLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA
PPRDFAA YRS (서열번호 5).

[0246]

일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드이다.

[0247]

야생형 CD28 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MLRLLLALNL FP-
SIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSW KHLCPSP LFP GPSKPFWVLV
VVGGLACYS LLVTVAFIIF WVRSKRSRLHSD YMNMTPR RP GPTRKHYQ
PYAPPRDFAA YRS (서열번호 6)

[0248]

[0249] 야생형 CD28 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MLRLLLALNL FP-
SIQVTGKH LCPSPLFPGP SKPFWVLVVV GGVLACYSLL VTVAFIIFWV
RSKRSRLHSD YMNMTPRRP GPTRKHYQPY APPRDFAA YRS (서열번호 7).

[0250]

[0251] 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대해 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 서열번호 5, 6 또는 7 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만 또는 95% 초과 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0252]

일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μ M이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M인 CD28(예를 들어, 서열번호 5, 서열번호 6 또는 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도를 갖는다.

[0253]

일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산

서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0254] 적합한 CD80 변이체는 다음의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

VIHVTK EVKEVATLSC GHXVSVEELA QTRIWQKEK KMLVTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYESCVVLK YEKDAFKREH
LAEVTLVSKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 89)

[0255] , 여기서, X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMLVTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITXNLS IVILALRPSD EGTYESCVVLK YEKDAFKREH
LAEVTLVSKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 90)

[0256] , 여기서 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMLVTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS XVILALRPSD EGTYESCVVLK YEKDAFKREH
LAEVTLVSKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 91)

[0257] , 여기서, X는 Ile 이외의 임의의 아미노산이다.

[0258] 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMLVTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYESCVVLX YEKDAFKREH
LAEVTLVSKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 92)

[0259] , 여기서 X는 Lys 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMLVTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYESCVVLK YEKDAFKREH
LAEVTLVSKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE EL-
NAINTTVS XDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 93)

[0260] , 여기서 X는 Gln 이외의

임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELA QTRIYWQKEK K MVLTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QX PETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 94)

[0261] , 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEE X A QTRIYWQKEK K MVLTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 95)

[0262] , 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELA QTRIX WQKEK K MVLTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 96)

[0263] , 여기서 X는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELA QTRIYW X KEK K MVLTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 97),

[0264] , 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELA QTRIYWQKEK K X VLTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 98)

[0265] , 여기서 X는 Met 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELA QTRIYWQKEK K M X LTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 99)

[0266] , 여기서 X는 Val 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELA QTRIYWQKEK K MVLTMMMSGD MN
X WPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 100)

[0267] , 여기서 X는 Ile 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMLTMMMSGD
MNIWPEXKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 101)

[0268]

, 여기서 X는 Tyr 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMLTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFXITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 102)

[0269]

, 여기서 X는 Asp 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMLTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DXPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 103),

[0270]

여기서 X는 Phe 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMLTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE
ELNAINTTVX QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 104),

[0271]

여기서 X는 Ser 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고; 그리고

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIWQKEK KMLTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTXSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHL SWLENGE EL-
NAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN
WNTTKQEHFP DN (서열번호 105),

[0272]

여기서 X는 Pro 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다.

[0273] CD86 변이체

[0274]

일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 CD86 폴리펩타이드이다.
야생형 CD86은 CD28에 결합한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 CD86 폴리펩타이드를 포함하는 경
우에, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드이다.

[0275]

야생형 인간 CD86의 전체 엑토도메인의 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVFWQDQENLVL-
NEVYLGKEKFDSVH SKYMNRTSFDSSTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHKKPT
GMIRIHQMNSLSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSIIHGYPEPKKMSVLLR
TKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLS
SPFSIELEDPPPPDHIP (서열번호 8).

[0276] 야생형 인간 CD86의 IgV 도메인의 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYL-
GKEKFDSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIH~~H~~KKPTGMIRI
HQMNSELSVL (서열번호 9).

[0277]

[0278] 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 CD28에 대해 서열번호 8 또는 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD86 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 서열번호 5, 6 또는 7 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 8 또는 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD86 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만 또는 95% 초과 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0279]

일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μM이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 CD86 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM인 CD28(예를 들어, 서열번호 5, 6 또는 7 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도를 갖는다.

[0280]

일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0281]

일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0282]

적합한 CD86 변이체는 다음의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도

99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVFWQDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMXRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVLNFSQPEIVPISNITENVYINLTCSIIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 106)

[0283] , 여기서 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVFWQDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSF~~X~~SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVLNFSQPEIVPISNITENVYINLTCSIIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 107),

[0284] 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVFWQDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDS~~X~~TLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVLNFSQPEIVPISNITENVYINLTCSIIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 108),

[0285] 여기서 X는 Trp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVFWQDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH~~X~~KKPTGMIRIHQMN
SELSVLNFSQPEIVPISNITENVYINLTCSIIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 109),

[0286] 여기서 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVFWQDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMXRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 110),

[0287] 여기서 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVFWQDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSF~~X~~SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 111),

[0288] 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVFWQDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDS~~X~~TLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 112),

[0289] 여기서 X는 Trp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVFWQDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH~~X~~KKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 113),

[0290] 여기서 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

- [0291] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLXLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVLANSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTLEYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 114), 여기서 X는 Val 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0292] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLXLNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 115), 여기서 X는 Val 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0293] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVLANSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTLEYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 116), 여기서 X는 Gln 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0294] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 117), 여기서 X는 Gln 이외의 임
의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0295] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVWQDQENLVNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVLANSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTLEYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 118), 여기서 X는 Phe 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0296] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVWQDQENLVNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 119), 여기서 X는 Phe 이외의 임
의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0297] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTXXRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVLANSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTLEYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 120), 여기서 X는 Leu 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0298] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVNEVYLGKEK
FDSVHISKYMNRTSFDSDSWTXXRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 121), 여기서 X는 Leu 이외의 임
의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHSKX₁MNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVLANSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 122),

여기서 X는 Tyr 이외의

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHSKX₁MNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 123),

여기서 X는 Tyr 이외의

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHSKYMX₁RTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHX₂KKPTGMIRIHQMN
SELSVLANSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD
GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDP
QPPPDHIP (서열번호 124),

여기서, 첫 번째 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, 두 번째 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, 첫 번째와 두 번째 X는 둘 다 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHSKYMX₁RTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHX₂KKPTGMIRIHQMN
SELSVL (서열번호 125),

여기서, 첫 번째 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, 두 번째 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, 첫 번째와 두 번째 X는 둘 다 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHSKYMNRTSF₁X₂SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHX₃KKPTGMIRIHQM
NSELSVLANSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEY
DGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED
PQPPPDHIP (서열번호 126),

여기서 X₁은 Asp 이외의 임의의 아미노산이고, X₂는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X₁은 Ala이고; X₂는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHSKYMNRTSF₁X₂SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHX₃KKPTGMIRIHQM
NSELSVL (서열번호 127),

여기서, 첫 번째 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, 두 번째 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, 첫 번째와 두 번째 X는 둘 다 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHSKYMX₁RTSF₂X₃SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHX₄KKPTGMIRIHQM
NSELSVLANSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEY
DGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED
PQPPPDHIP (서열번호 128),

여기서 X₁은 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, X₂는 Asp 이외의 아미노산이고, X₃은 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X₁은 Ala이고, X₂는 Ala이며, X₃은 Ala이고; 그리고

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEK
FDSVHSKYMX₁RTSF₂SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH₃KKPTGMIRIHQM
NSELSVL (서열번호 129),

[0306] 여기서 X_1 은 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, X_2 는 Asp 이외의 아미노산이고, X_3 은 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이고, X_2 는 Ala이며, X_3 은 Ala이다.

[0307] 4-1BBL 변이체

[0308] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드이다. 야생형 4-1BBL은 4-1BB(CD137)에 결합한다.

[0309] 야생형 4-1BBL 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MEYASDASLD
PEAPWPPAPR ARACRVLPWALVAGLLLLLL LAAACAVFLA CPWAVSGARA
SPGSAASPRL REGPELSPDD PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY
SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS
VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ
RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE
(서열번호 10).

[0311] 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 인간 4-1BBL의 종양 괴사 인자(TNF) 상동성 도메인(THD)의 변이체이다.

[0312] 인간 4-1BBL의 THD의 야생형 아미노산 서열은, 예를 들어, 다음과 같은 서열번호 11 내지 13 중 하나일 수 있다:

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 11).

[0313] D Paglldlrqg Mfaqlvaqnv Llidgplswy Sdpglagvsl Tgglsykedt Kelvvakagv Yyvffqlelr
Rvvagegsgs Vslalhlqpl Rsaagaaala Ltvdlppass Earnsafgfq Grllhlsagq Rlgvhltea
Rarhawqltq Gatvlglfrv Tpeipaglp Prse (서열번호 12).

D PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY
SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS
VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ
RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPA (서열번호 13).

[0315] 야생형 4-1BB 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MGNSCYNIVA TL-
LLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR
TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ
ELTKKGCKDC CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP
SPADLSPGAS SVTPPAPARE PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTLRF
SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG CSCRFPEEEE GGCEL (서열번호 14).

[0316] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드이다.

[0317] 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, 4-1BB에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경

우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 동일한 조건 하에 분석할 때 4-1BB 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25%, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과 수 미만인 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다.

[0318] 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μ M이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M인 4-1BB(예를 들어, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도를 갖는다.

[0319] 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0320] 적합한 4-1BBL 변이체는 다음의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYXEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHLTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 130),

[0321] 여기서 X는 Lys 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHLTEA RARHAWXLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 131),

[0322] 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG XFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHLTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 132),

[0323] 여기서 X는 Met 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

- [0324] PAGLLDLRQG MXAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TG-GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 133), 여기서 X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0325] PAGLLDLRQG MFAXLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 134), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0326] PAGLLDLRQG MFAQXVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TG-GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 135), 여기서, X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0327] PAGLLDLRQG MFAQLXAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 136), 여기서, X는 Val 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0328] PAGLLDLRQG MFAQLVAXNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 137), 여기서, X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0329] PAGLLDLRQG MFAQLVAQXV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 138), 여기서, X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0330] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNX LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 139), 여기서, X는 Val 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0331] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV XLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TG-GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 140), 여기서, X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

- [0332] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV L~~X~~IDGPLSWY SDPGLAGVSL TG-GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 141), 여기서, X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0333] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LL~~X~~DGPLSWY SDPGLAGVSL TG-GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 142), 여기서, X는 Ile 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0334] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLI~~X~~GPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 143), 여기서, X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0335] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLID~~X~~PLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 144), 여기서, X는 Gly 이외의 임의의 아미노산이다.
- [0336] 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0337] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGG~~X~~LSWY SDPGLAGVSL TG-GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 145), 여기서, X는 Pro 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0338] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGP~~X~~SWY SDPGLAGVSL TG-GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 146), 여기서, X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0339] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPL~~X~~WY SDPGLAGVSL TG-GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 147), 여기서, X는 Ser 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0340] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLS~~X~~Y SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 148), 여기서, X는 Trp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0341] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWX SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 149), 여기서, X는 Tyr 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0342] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY XDPGLAGVSL TG-
GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 150), 여기서, X는 Ser 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0343] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SXPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 151), 여기서, X는 Asp 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0344] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDXGLAGVSL TG-
GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 152), 여기서, X는 Pro 이외의
임의의 아미노산이다.

[0345] 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0346] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPXLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 153), 여기서, X는 Gly 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0347] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGXAGVSL TG-
GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 154), 여기서, X는 Leu 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0348] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAXVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 155), 여기서, X는 Gly 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0349] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGXSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 156), 여기서, X는 Val 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVXL TG-
GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 157),

임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

여기서, X는 Ser 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSX TG-
GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 158),

임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

여기서, X는 Leu 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL X
GGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 159),

의 임의의 아미노산이다.

여기서, X는 Thr 이외

일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TXGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 160),

의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

여기서, X는 Gly 이외

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGXLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 161),

임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

여기서, X는 Gly 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGX
SYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 162),

임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

여기서, X는 Leu 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLX
YKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 163),

임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

여기서, X는 Ser 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSXKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 164),

임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

여기서, X는 Tyr 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKX
DT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 165),

여기서, X는 Glu 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEXT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 166),

여기서, X는 Asp 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKED
X KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 167),

여기서, X는 Thr 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
XELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 168),

여기서, X는 Lys 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KXLVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 169),

여기서, X는 Glu 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFXQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 170),

여기서, X는 Phe 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFXQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 171),

여기서, X는 Phe 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFXLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 172),

여기서, X는 Gln 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQ~~X~~ELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 173),

여기서, X는 Leu 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQ~~L~~LR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 174),

여기서, X는 Glu 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQ~~L~~LR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 175),

여기서, X는 Leu 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQ~~L~~LR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 176),

여기서, X는 Arg 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQ~~L~~LR ~~X~~VVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 177),

여기서, X는 Arg 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQ~~L~~LR R~~X~~VVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 178),

여기서, X는 Val 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQ~~L~~LR RV~~X~~AGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 179),

여기서, X는 Val 이외의

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQ~~L~~LR RVV~~X~~EGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 180),

여기서, X는 Gly 이외의

임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

- [0375] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGXGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 181), 여기서, X는 Glu 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0376] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEXSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 182), 여기서, X는 Gly 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0377] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGXGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 183), 여기서, X는 Ser 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0378] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVXLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 184), 여기서, X는 Asp 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0379] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDXPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 185), 여기서, X는 Leu 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0380] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLXPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 186), 여기서, X는 Pro 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0381] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPAXS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 187), 여기서, X는 Ser 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0382] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASX EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 188), 여기서, X는 Ser 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

- [0383] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS XARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 189), 여기서, X는 Glu 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0384] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EAXNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 190), 여기서, X는 Arg 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0385] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARXSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 191), 여기서, X는 Asn 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0386] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNXAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 192), 여기서, X는 Ser 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0387] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAXGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 193), 여기서, X는 Phe 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0388] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAXGFQ GRLLHLSAGQ XRLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 194), 여기서, X는 Gln 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0389] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAXGFQ GRLLHLSAGQ XRLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 195), 여기서, X는 Arg 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0390] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAXGFQ GRLLHLSAGQ RXGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 196), 여기서, X는 Leu 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

- [0391] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RL~~X~~VHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 197), 여기서, X는 Gly 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0392] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLG~~X~~HHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 198), 여기서, X는 Val 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0393] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLG~~V~~XLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 199), 여기서, X는 His 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0394] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLG~~V~~H~~X~~HTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 200), 여기서, X는 Leu 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0395] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLG~~V~~H~~L~~~~X~~TEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 201), 여기서, X는 His 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0396] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLG~~V~~H~~L~~H~~X~~EA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 202), 여기서, X는 Thr 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0397] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLG~~V~~H~~L~~H~~T~~~~X~~A RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 203), 여기서, X는 Glu 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0398] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLG~~V~~H~~L~~HTEA ~~X~~ARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 204), 여기서, X는 Arg 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

- [0399] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RAXHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 205), 여기서, X는 Arg 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0400] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARXAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 206), 여기서, X는 His 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0401] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAXQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 207), 여기서, X는 Trp 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0402] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQXTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 208), 여기서, X는 Leu 이외
의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0403] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLXQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 209), 여기서, X는 Thr 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0404] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTX
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 210), 여기서, X는 Gln 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0405] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
XATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 211), 여기서, X는 Gly 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- [0406] PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GAXVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 212), 여기서, X는 Thr 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고; 그리고

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATXLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 213),

[0407] 여기서, X는 Val 이외의
임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다.

[0408] IL-2 변이체

[0409] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다.
야생형 IL-2는 IL-2 수용체(IL-2R), 즉, IL-2R α , IL-2R β 및 IL-2R γ 를 포함하는 이형삼량체 폴리펩타이드에
결합한다.

[0410] 야생형 IL-2 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

APTSSSTKKT QLQLEEH
LLLDLQMILNGINN YKNPKLTRML TEKFYMPKKA TELKHLQ-
CLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNRWITFCQSIIS TLT (서열번호 15).

[0411]
[0412] 야생형 IL2는 세포 표면 상에서 IL2 수용체(IL2R)에 결합한다. IL2 수용체는 일부 경우에 알파쇄(IL-2R α ; CD25
로도 지칭됨), 베타쇄(IL-2R β ; CD122로도 지칭됨: 및 감마쇄(IL-2R γ ; CD132로도 지칭됨)를 포함하는 이형삼량
체 폴리펩타이드이다. 인간 IL-2R α , IL2R β 및 IL-2R γ 의 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다.

인간 IL-2R α : ELCDDDPPE IPHATFKAMA YKEGTMLNCE CKRGFRRIKS
GSLYMLCTGN SSHSSWDNQC QCTSSATRNT TKQVTPQPEE QKERKTTEMQ
SPMQPVDQAS LPGHCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY QCVQGYRALH
RGPAESVCKM THGKTRWTQP QLICTGEMET SQFPGEKPKQ ASPEGRPESE
TSCLVTTTDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ VAVAGCVFLL ISVLLLSGLT
WQRRQRKSRR TI (서열번호 16).

인간 IL-2R β : VNG TSQFTCFYNS RANISCVWSQ DGALQDTSCQ
VHAWPDRRRW NQTCELLPVS QASWACNLIL GAPDSQKLTT VDIVTLRVLC
REGVRWRVMA IQDFKPFENL RLMAPIQLQV VHVETHRCNI SWEISQASHY
FERHLEFEAR TLSPGHTWEE APLLTLKQKQ EWICLETLTP DTQYEFQVRV
KPLQGEFTTW SPWSQPLAFR TKPAALGKDT IPWLGHLLVG LSGAFGFIL
VYLLINCRNT GPWLKKVLKC NTPDPSKFFS QLSSEHGGDV QKWLSSPFPS
SSFSPGGLAP EISPLEVLER DKVTQLLLQQ DKVPEPASLS SNHSLTSCFT NQ-
GYFFFHLP DALEIEACQV YFTYDPYSEE DPDEGVAGAP TGSSPQLQP LS-
GEDDAYCT FPSRDDLLLF SPSLLGGPSP PSTAPGGSGA GEERMPPSLQ
ERVPRDWDQP PLGPPTPGVP DLVDFQPPPE LVLREAGEEV PDAGPREGVS
FPWSRPPGQG EFRALNARLP LNTDAYLSLQ ELQGQDPHTL V (서열번호 17).

인간 IL-2R γ : LNTTILTP NGNEDTTADF FLTTMPTDSL SVSTLPLPEV
QCFVFNVEYM NCTWNSSSEP QPTNLTLHYW YKNSDNDKVQ KCSHYLFSEE
ITSGCQLQKK EIHLYQTFVV QLQDPREPRR QATQMLKLQN LVIPWAPENL
TLHKLSesQL ELNWNRRFLN HCLEHLVQYR TDWDHSWTEQ SVDYRHKFSL
PSVDGQKRYT FRVRSRFNPL CGSAQHWSEW SHPIHWGSNT SKENPFLFAL
EAVVISVGSM GLIISLLCVY FWLERTMPRI PTLKNLEDLV TEYHGNFSAW
SGVSKGLAES LQPDYSERLC LVSEIPPKGG ALGEGPGASP CNQHSPYWAP
PCYTLKPET (서열번호 18).

[0413]

- [0414] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 경우, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R이다.
- [0415] 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, IL-2R에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 동일한 조건 하에 분석할 때, IL-2R(예를 들어, 서열번호 16 내지 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2R)에 대해 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25%, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과 수 미만인 결합 친화도로 IL-2R에 결합한다.
- [0416] 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL-2R에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μM이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM인 IL-2R(예를 들어, 서열번호 16 내지 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2R 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도를 갖는다.
- [0417] 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.
- [0418] 적합한 IL-2 변이체는 다음의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:
- APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML T~~X~~KFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE
- [0419] TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 214), 여기서, X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다. 일부 경우에, X는 Met이다. 일부 경우에, X는 Pro이다. 일부 경우에, X는 Ser이다. 일부 경우에, X는 Thr이다. 일부 경우에, X는 Trp이다. 일부 경우에, X는 Tyr이다. 일부 경우에, X는 Val이다. 일부 경우에, X는 His이며;
- APTSSSTKKT QLQLEHLLL~~X~~ LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE
- [0420] TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 215), 여기서, X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;
- APTSSSTKKT QLQL~~X~~HLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE
- [0421] TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 216), 여기서, X는 Glu 이외

의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다.

APTSSSTKKT QLQLEXLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVN LAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE
TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 217),

[0422] 여기서, X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다. 일부 경우에, X는 Thr이다. 일부 경우에, X는 Asn이다. 일부 경우에, X는 Cys이다. 일부 경우에, X는 Gln이다. 일부 경우에, X는 Met이다. 일부 경우에, X는 Val이다. 일부 경우에, X는 Trp이고;

APTSSSTKKT QLQLEXLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVN LAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE
TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 218),

[0423] 여기서, X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다. 일부 경우에, X는 Arg이다. 일부 경우에, X는 Asn이다. 일부 경우에, X는 Asp이다. 일부 경우에, X는 Cys이다. 일부 경우에, X는 Glu이다. 일부 경우에, X는 Gln이다. 일부 경우에, X는 Gly이다. 일부 경우에, X는 Ile이다. 일부 경우에, X는 Lys이다. 일부 경우에, X는 Leu이다. 일부 경우에, X는 Met이다. 일부 경우에, X는 Phe이다. 일부 경우에, X는 Pro이다. 일부 경우에, X는 Ser이다. 일부 경우에, X는 Thr이다. 일부 경우에, X는 Tyr이다. 일부 경우에, X는 Trp이다. 일부 경우에, X는 Val이고;

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFXMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVN LAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE
TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 219),

[0424] 여기서, X는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVN LAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE
TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCXSIIS TLT (서열번호 220),

[0425] 여기서, X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLEX₁LLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TX₂
KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVN LAQSKNFHL RPRDLISNIN
VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 221),

[0426] 여기서 X₁은 His 이외의 임의의 아미노산이고, X₂는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X₁은 Ala이다. 일부 경우에, X₂는 Ala이다. 일부 경우에, X₁은 Ala이고; X₂는 Ala이다. 일부 경우에, X₁은 Thr이고; X₂는 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLEHLLX₁ LQMILNGINN YKNPKLTRML TX₂
KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVN LAQSKNFHL RPRDLISNIN
VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 222),

[0427] 여기서 X₁은 Asp 이외의 임의의 아미노산이고, X₂는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X₁은 Ala이다. 일부 경우에, X₂는 Ala이다. 일부 경우에, X₁은 Ala이고; X₂는 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQL₁HLLL₂ LQMILNGINN YKNPKLTRML TX₃
KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVN LAQSKNFHL RPRDLISNIN
VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 223),

[0428] 여기서 X₁은 Glu 이외의 임의의 아미노산이고; X₂는 Asp 이외의 임의의 아미노산이며; X₃은 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X₁은 Ala이다. 일부 경우에, X₂는 Ala이다. 일부 경우에, X₃은 Ala이다. 일부 경우에, X₁은 Ala이고; X₂는 Ala이며; X₃은 Ala이고;

[0429]

APTSSSTKKT QLQLE $\underline{X}_1$ LLL $\underline{X}_2$ LQMILNGINN YKNPKLTRML $\underline{TX}_3$
 KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEV L NLAQSKNFHL RPRDLISNIN
 VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 224) 여기서 X_1 은 His 이외의
 임의의 아미노산이고; X_2 는 Asp 이외의 임의의 아미노산이며; X_3 은 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우
 에, X_1 은 Ala이다. 일부 경우에, X_2 는 Ala이다. 일부 경우에, X_3 은 Ala이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이고; X_2 는
 Ala이며; X_3 은 Ala이고;

[0430]

APTSSSTKKT QLQLEHLLL $\underline{X}_1$ LQMILNGINN YKNPKLTRML $\underline{TX}_2$
 KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEV L NLAQSKNFHL RPRDLISNIN
 VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFC $\underline{X}_3$ SIIS TLT (서열번호 225), 여기서 X_1 은 Asp 이외의
 임의의 아미노산이고; X_2 는 Phe 이외의 임의의 아미노산이며, X_3 은 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우
 에, X_1 은 Ala이다. 일부 경우에, X_2 는 Ala이다. 일부 경우에, X_3 은 Ala이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이고; X_2 는
 Ala이며; X_3 은 Ala이고;

[0431]

APTSSSTKKT QLQLEHLLL $\underline{X}_1$ LQMILNGINN YKNPKLTRML $\underline{TX}_2$ KF $\underline{X}_3$
 MPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEV L NLAQSKNFHL RPRDLISNIN
 VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 226), 여기서 X_1 은 Asp 이외
 의 임의의 아미노산이고; X_2 는 Phe 이외의 임의의 아미노산이며, X_3 은 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경
 우에, X_1 은 Ala이다. 일부 경우에, X_2 는 Ala이다. 일부 경우에, X_3 은 Ala이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이고; X_2 는
 Ala이며; X_3 은 Ala이고;

[0432]

APTSSSTKKT QLQLE $\underline{X}_1$ LLL $\underline{X}_2$ LQMILNGINN YKNPKLTRML $\underline{TX}_3$ KF $\underline{X}_4$
 MPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEV L NLAQSKNFHL RPRDLISNIN
 VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 227), 여기서 X_1 은 His 이외의
 임의의 아미노산이고; X_2 는 Asp 이외의 임의의 아미노산이며; X_3 은 Phe 이외의 임의의 아미노산이고, X_4 는 Tyr
 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이다. 일부 경우에, X_2 는 Ala이다. 일부 경우에, X_3 은 Ala이
 다. 일부 경우에, X_4 는 Ala이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이고; X_2 는 Ala이며; X_3 은 Ala이고; X_4 는 Ala이며;

[0433]

APTSSSTKKT QLQLEHLLL $\underline{X}_1$ LQMILNGINN YKNPKLTRML $\underline{TX}_2$ KF $\underline{X}_3$
 MPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEV L NLAQSKNFHL RPRDLISNIN
 VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFC $\underline{X}_4$ SIIS TLT (서열번호 228), 여기서 X_1 은 Asp 이외의
 임의의 아미노산이고; X_2 는 Phe 이외의 임의의 아미노산이며; X_3 은 Tyr 이외의 임의의 아미노산이고, X_4 는 Gln
 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이다. 일부 경우에, X_2 는 Ala이다. 일부 경우에, X_3 은 Ala이
 다. 일부 경우에, X_4 는 Ala이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이고; X_2 는 Ala이며; X_3 은 Ala이고; X_4 는 Ala이며;

[0434]

APTSSSTKKT QLQLE $\underline{X}_1$ LLL $\underline{X}_2$ LQMILNGINN YKNPKLTRML $\underline{TX}_3$ KF $\underline{X}_4$
 MPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEV L NLAQSKNFHL RPRDLISNIN
 VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFC $\underline{X}_5$ SIIS TLT (서열번호 229), 여기서 X_1 은 His 이외의
 임의의 아미노산이고; X_2 는 Asp이외의 임의의 아미노산이며; X_3 은 Phe 이외의 임의의 아미노산이고; X_4 는 Tyr 이
 외의 임의의 아미노산이며; X_5 는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이다. 일부 경우에, X_2
 는 Ala이다. 일부 경우에, X_3 은 Ala이다. 일부 경우에, X_4 는 Ala이다. 일부 경우에, X_5 는 Ala이다. 일부 경우에,
 X_1 은 Ala이고; X_2 는 Ala이며; X_3 은 Ala이고; X_4 는 Ala이고; X_5 는 Ala이며; 그리고

[0435]

APTSSSTKKT QLQLE $\underline{X}_1$ LLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML $\underline{TX}_2$
 KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEV L NLAQSKNFHL RPRDLISNIN
 VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFC $\underline{X}_3$ SIIS TLT (서열번호 230), 여기서 X_1 은 His 이외

의 임의의 아미노산이고; X_2 는 Phe 이외의 임의의 아미노산이며; X_3 은 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이다. 일부 경우에, X_2 는 Ala이다. 일부 경우에, X_3 은 Ala이다. 일부 경우에, X_1 은 Ala이고; X_2 는 Ala이며; X_3 은 Ala이다.

[0436] **추가적인 폴리펩타이드**

[0437] 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드 쇠는 상기 기재한 것에 추가로 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 적합한 추가적인 폴리펩타이드는 에피토프 태그 및 친화도 도메인을 포함한다. 하나 이상의 추가적인 폴리펩타이드는 TMMP의 폴리펩타이드 쇠의 C-말단에서, 또는 TMMP의 폴리펩타이드 쇠 내에서 내부로 TMMP의 폴리펩타이드의 N-말단에 포함될 수 있다.

[0438] **에피토프 태그**

[0439] 적합한 에피토프 태그는 혈구응집소(HA; 예를 들어, YPYDVPDYA(서열번호 231); FLAG(예를 들어, DYKDDDDK(서열번호 232); c-myc(예를 들어, EQKLISEEDL; 서열번호 233) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0440] **친화도 도메인**

[0441] 친화도 도메인은 동정 또는 정제에 유용한 결합 상대, 예를 들어, 고체 지지체 상에 고정된 것과 상호작용할 수 있는 펩타이드 서열을 포함한다. 다중 연속적 단일 아미노산, 예컨대 히스티딘을 암호화하는 DNA 서열은 발현된 단백질에 융합될 때, 수지 칼럼, 예컨대 니켈 세파로스에 대해 고친화도 결합에 의해 재조합 단백질의 1단계 정제를 위해 사용될 수 있다. 예시적인 친화도 도메인은 His5(HHHHH)(서열번호 234), HisX6(HHHHHH)(서열번호 235), C-myc(EQKLISEEDL)(서열번호 233), Flag(DYKDDDDK)(서열번호 232), Strep 태그(WSPQFEK)(서열번호 236), 혈구응집소, 예를 들어, HA 태그(YPYDVPDYA)(서열번호 231), 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST), 티오레독신, 셀룰로스 결합 도메인, RYIRS(서열번호 237), Phe-His-His-Thr(서열번호 238), 키틴 결합 도메인, S-펩타이드, T7 펩타이드, SH2 도메인, C-말단 RNA 태그, WEAAAREACCRECCARA(서열번호 239), 금속 결합 도메인, 예를 들어, 아연 결합 도메인 또는 칼슘 결합 도메인, 예컨대 칼슘-결합 단백질로부터의 도메인, 예를 들어, 칼모듈린, 트로포닌 C, 칼시네우린 B, 마이오신 경쇄, 리커버린, S-모듈린, 비시닌, VILIP, 뉴로칼신, 히포칼신, 프레퀴닌, 칼트락틴, 칼파인 거대 서브유닛, S100 단백질, 파브알부민, 칼빈딘 D9K, 칼빈딘 D28K, 및 칼레티닌, 인테인, 바이오틴, 스트렙타비딘, MyoD, Id, 류신 지퍼 서열 및 말토스 결합 단백질을 포함한다.

[0442] **약물 접합체**

[0443] 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드 쇠는 폴리펩타이드 쇠에 연결된(예를 들어, 공유적으로 부착된) 소분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우, Fc 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된 소분자 약물을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 소분자 약물은 암 화학치료제, 예를 들어, 세포독성제이다. 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드 쇠는 폴리펩타이드 쇠에 연결된(예를 들어, 공유적으로 부착된) 세포독성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우, Fc 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된 세포독성제를 포함할 수 있다. 세포독성제는 프로드러그를 포함한다.

[0444] 약물(예를 들어, 암 화학치료제)은 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드 쇠에 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, 약물(예를 들어, 암 화학치료제)은 Fc 폴리펩타이드에 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 직접 결합은 아미노산 측쇄에 대한 간접 결합을 수반할 수 있다. 간접 결합은 링커를 통한 결합일 수 있다. 약물(예를 들어, 암 화학치료제)은 티오에터 결합, 아마이드 결합, 카바메이트 결합, 이황화결합 또는 에터 결합을 통해 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드쇄(예를 들어, Fc 폴리펩타이드)에 연결될 수 있다.

[0445] 링커는 절단성 링커 및 비절단성 링커를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 프로테아제-절단성 링커이다. 적합한 링커는, 예를 들어, 펩타이드(예를 들어, 길이가 2 내지 10개의 아미노산; 예를 들어, 길이가 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산), 알킬쇄, 폴리(에틸렌 글리콜), 이황화기, 티오에터기, 산 불안정 기, 광 불안정 기, 펩타이드계 불안정 기, 및 에스테라제 불안정 기를 포함한다. 적합한 링커의 비제한적 예는: i) N-석신이미딜-[(N-말레이미도프로피온아미도)-테트라에틸렌글리콜]에스테르(NHS-PEG4-말레이미드); ii) N-석신이미딜 4-(2-피리딜다이티오)부타노에이트(SPDB); N-석신이미딜 4-(2-피리딜다이티오)2-설포부타노에이트(설포-SPDB); N-석신이미딜 4-(2-피리딜다이티오) 펜타노에이트(SPP); N-석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복시-(6-아미도카프로에이트)(LC-SMCC); κ -말레이미도운데칸산 N-석신이미딜 에스테르(KMUA); γ -말레이미드 뷰티르산 N-석신이미딜 에스테르(GMBS); ϵ -말레이미도카프론산 N-하이드록시석신이미드 에스테르(EMCS); m-말레이미드

벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스터(MBS); N-(α -말레이미도아세톡시)-석신이미드 에스터(AMAS); 석신이미딜-6-(β -말레이미도프로피온아마이드)헥사노에이트(SMPH); N-석신이미딜 4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(SMPB); N-(p-말레이미도페닐)아이스사이아네이트(PMPI); N-석신이미딜 4-(2-피리딜티오)펜타노에이트(SPP); N-석신이미딜(4-아이오도-아세틸)아미노벤조에이트(SIAB); 6-말레이미도카프로일(MC); 말레이미도프로파노일(MP); p-아미노벤질옥시카보닐(PAB); N-석신이미딜 4-(말레이미도메틸)사이클로헥산카복실레이트(SMCC); N-석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복시-(6-아미도카프로에이트), SMCC의 "장쇄" 유사체(LC-SMCC); 3-말레이미도프로판산 N-석신이미딜 에스터(BMPS); N-석신이미딜 아이오도아세테이트(SIA); N-석신이미딜 브로모아세테이트(SBA); 및 N-석신이미딜 3-(브로모아세트아미도)프로피오네이트(SBAP)이다.

[0446] 폴리펩타이드(예를 들어, Fc 폴리펩타이드)는 1 내지 10개의 반응기를 도입하기 위해 문헌에 기재된 바와 같은 가교 시약, 예컨대 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 설폰-SMCC, 말레이미도벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스터(MBS), 설폰-MBS 또는 석신이미딜-아이오도아세테이트로 변형될 수 있다. 이어서, 변형된 Fc 폴리펩타이드는 티올-함유 세포독성제와 반응되어 접합체를 생성한다.

[0447] 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, Fc 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드쇄는 식 (A)-(L)-(C)를 가질 수 있으며, 여기서 (A)는 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드쇄이고; (L)은 존재한다면 링커이며; (C)는 세포독성제이다. (L)은 존재한다면 (A) 내지 (C)를 연결한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드쇄는 1가지 초과(예를 들어, 2, 3, 4 또는 5, 또는 5 초과)의 세포독성제를 포함할 수 있다.

[0448] 적합한 약물은, 예를 들어, 라파마이신을 포함한다. 적합한 약물은, 예를 들어, 레티노이드, 예컨대 올-트랜스(all-trans) 레티노산(ATRA); 비타민 D3; 비타민 D3 유사체 등을 포함한다. 위에서 언급된 바와 같이, 일부 경우에, 약물은 세포독성제이다. 세포독성제는 당업계에 공지되어 있다. 적합한 세포독성제는 세포사를 초래하거나 또는 세포사를 유도하거나, 또는 일부 방식에서 세포 생존 능력을 감소시키는 임의의 화합물일 수 있고, 예를 들어, 메이탄시노이드 및 메이탄시노이드 유사체, 벤조다이아제핀, 탁소이드, CC-1065 및 CC-1065 유사체, 듀오카마이신 및 듀오카마이신 유사체, 엔다이인, 예컨대 칼리케아마이신, 돌라스타틴 및 아우리스타틴을 비롯한 돌라스타틴 유사체, 토메이마이신 유도체, 랩토마이신 유도체, 메토틱세이트, 시스플라틴, 카보플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로람부실 및 몰폴리노 독소루비신을 포함한다.

[0449] 예를 들어, 일부 경우에, 세포독성제는 진행 세포에서 미세소관 형성을 저해하는 화합물이다. 이러한 제제는, 예를 들어, 메이탄시노이드, 벤조다이아제핀, 탁소이드, CC-1065, 듀오카마이신, 듀오카마이신 유사체, 칼리케아마이신, 돌라스타틴, 돌라스타틴 유사체, 아우리스타틴, 토메이마이신 및 랩토마이신 또는 앞서 언급한 것 중 어느 하나의 프로드러그를 포함한다. 메이탄시노이드 화합물은, 예를 들어, N(2')-데아세틸-N(2')-(3-머캅토-1-옥소프로필)-메이탄신(DM1);

[0450] N(2')-데아세틸-N(2')-(4-머캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신(DM3); 및 N(2')-데아세틸-N2-(4-머캅토-4-메틸-1-옥소펜틸)-메이탄신(DM4)을 포함한다. 벤조다이아제핀은, 예를 들어, 인돌리노벤조다이아제핀 및 옥사졸리디노벤조다이아제핀을 포함한다.

[0451] 세포독성제는 탁솔; 사이토칼라신 B; 그라미시딘 D; 브로민화에티듬; 에메틴; 미토마이신; 에토포사이드; 테노포사이드; 빈크리스틴; 빈블라스틴; 콜히친; 독소루비신; 다우노루비신; 다이하이드록시 안트라신 다이온; 메이탄신 또는 이의 유사체 또는 유도체; 아우리스타틴 또는 이의 기능성 펩타이드 유사체 또는 유도체; 돌라스타틴 10 또는 15 또는 이의 유사체; 이리노테칸 또는 이의 유사체; 미톡산트론; 미트라마이신; 악티노마이신 D; 1-테하이드로테스토스테론; 글루코코티코이드; 프로카인; 테트라카인; 리도카인; 프로프라놀롤; 퓨로마이신; 칼케아마이신 또는 이의 유사체 또는 유도체; 대사길항물질; 6 머캅토피린; 6 티오구아닌; 사이타라빈; 플루다라빈; 5 플루오로유라실; 데카바진; 하이드록시유레아; 아스파라기나제; 겐시타빈; 클라드리빈; 알킬화제; 백금 유도체; 듀오카마이신 A; 듀오카마이신 SA; 라첼마이신(CC-1065) 또는 이의 유사체 또는 유도체; 항생제; 피롤로[2,1-c][1,4]-벤조다이아제핀(PDB); 디프테리아 독소; 리신 독소; 콜레라 독소; 시가-유사 독소(Shiga-like toxin); LT 독소; C3 독소; 시가 독소; 백일해 독소; 과상풍 독소; 대두 보먼-버크(Bowman-Birk) 프로테아제 저해제; 슈도모나스 외독소; 알로린; 사포린; 모데신; 젤라닌; 아브린 A쇄; 모데신 A쇄; 알파-사르신(sarcin); 알레우리테스 포르디이(*Aleurites fordii*) 단백질; 디안틴 단백질; 미국자리공(*Phytolacca americana*) 단백질; 모모르디카 차란티아(*Momordica charantia*) 저해제; 쿠르신; 크로틴; 사파오나리아 오피시날리스(*sapaonarria officinalis*) 저해제; 젤로닌; 미토겔린; 레스트릭토신; 페노마이신; 에노마이신 독소; 리보뉴클레아제(RNase);

DNase I; 스탕필로코커스 엔테로톡신 A(Staphylococcal enterotoxin A); 미국자리공 항바이러스 단백질; 디프테리아 독소; 및 슈도모나스 내독소를 포함한다.

[0452] **예시적인 TMMP**

[0453] 본 개시내용의 TMMP는 a) i) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드, 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함하며, 여기서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 따라서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) i) WT-1 펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함한다. 다른 예에서, 본 개시내용의 TMMP는 a) i) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 a) i) WT-1 펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 야생형 면역조절 폴리펩타이드이다. 다른 경우에 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해, 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다.

[0454] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기를 포함하는 제1 폴리펩타이드: i) WT-1 펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기를 포함하는 제2 폴리펩타이드: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환 및 236번 위치에서 Ala를 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환 및 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 12번 위치에서 Arg(R12)을 포함한다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1 펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; ii) 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이; iii) 제1 MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; 및 iv) (여기서 TMMP는 제1 폴리펩타이드 쇄 상에 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함) 두 면역조절 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 79)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열(GGGGS)_n(서열번호 240)을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)_n(서열번호 33)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 9의 정수이다(예를 들어, 여기서, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 241)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMNL(서열번호 242)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RVPGVAPTIL(서열번호 80)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPGVAPTIL(서열번호 81)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYFPNAPYL(서열번호 82)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPSCQKKF(서열번호 83)이다.

[0455]

일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기를 포함하는 제1 폴리펩타이드: i) WT-1펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기를 포함하는 제2 폴리펩타이드: i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환 및 236번 위치에서 Ala를 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환 및 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환 및 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 12번 위치에서 Arg(R12)을 포함한다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 2개의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가짐); ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; ii) 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이; iii) 제1 MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; 및 iv) (여기서 TMMP는 제2 폴리펩타이드 쇠 상에 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함) 두 면역조절 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 79)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열(GGGGS)_n(서열번호 240)을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)_n(서열번호 33)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 9의 정수이다(예를 들어, 여기서, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 241)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMN(서열번호 242)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RVPGVAPT(서열번호 80)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPGVAPT(서열번호 81)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYFPNAPYL(서열번호 82)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPSCQKKF(서열번호 83)이다.

[0456]

일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환 및 236번 위치에서 Ala를 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환 및 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환 및 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 12번 위치에서 Arg(R12)을 포함한다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 2개의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가짐)를 포함한다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; ii) 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이; iii) Ig Fc 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; 및 iv) (여기서 TMMP는 제2 폴리펩타이드 쇠 상에 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함) 두 면역조절 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 79)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열(GGGGS)_n(서열번호 240)을 포함하며, 여기서

n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)_n(서열번호 33)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 9의 정수이다(예를 들어, 여기서, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 241)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMN(서열번호 242)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPGVAPTL(서열번호 80)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPGVAPTL(서열번호 81)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYFPNAPYL(서열번호 82)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPSCQKKF(서열번호 83)이다.

[0457]

일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; ii) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 iii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환 및 236번 위치에서 Ala를 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환 및 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환 및 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 12번 위치에서 Arg(R12)을 포함한다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 2개의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가짐); ii) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 iii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; ii) 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이; iii) 면역조절 폴리펩타이드와 에피토프 사이; 및 iv) (여기서 TMMP는 제1 폴리펩타이드 쇄 상에 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함) 두 면역조절 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 79)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열(GGGGS)_n(서열번호 240)을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)_n(서열번호 33)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 9의 정수이다(예를 들어, 여기서, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 241)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMN(서열번호 242)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPGVAPTL(서열번호 80)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPGVAPTL(서열번호 81)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYFPNAPYL(서열번호 82)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPSCQKKF(서열번호 83)이다.

[0458]

일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기를 포함하는 제1 폴리펩타이드: i) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기를 포함하는 제2 폴리펩타이드: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환 및 236번 위치에서 Ala를 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 치환 및 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 치환 및 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 12번 위치에서 Arg(R12)을 포함한다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) 2개의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가짐); 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타

이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; ii) 면역조절 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; iii) 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이; iii) 제1 MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; 및 (여기서, TMMP는 제2 폴리펩타이드 쇠 상에 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함) iv) 2개의 면역조절 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 79)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 240)을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 33)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 9의 정수이다(예를 들어, 여기서, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 241)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMN(서열번호 242)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPGVAPT(서열번호 80)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPGVAPT(서열번호 81)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYFPNAPYL(서열번호 82)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 RYPSCQKKF(서열번호 83)이다.

[0459]

위에서 언급된 바와 같이, 그리고 도 9에서 개략적으로 도시된 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드(즉, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드)는 임의의 다양한 위치에서 본 개시내용의 TMMP에 존재할 수 있다. 도 9는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물 위치를 도시하지만; 그러나, 면역조절 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 다양한 면역조절 폴리펩타이드일 수 있다. 도 9에 도시된 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드는 1) MHC 클래스 I 중쇄에 대해 N-말단(위치 1); 2) MHC 클래스 I 중쇄에 대해 C-말단 및 Ig Fc 폴리펩타이드에 대해 N-말단; 다시 말해서, MHC 클래스 I 중쇄와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이(위치 2); 3) Ig Fc 폴리펩타이드에 대해 C-말단(위치 3); 4) 펩타이드 에피토프에 대해 N-말단(위치 4); 또는 5) β 2M 폴리펩타이드에 대해 C-말단(위치 5)일 수 있다. "위치 1"은 클래스 I MHC 중쇄와 동일한 폴리펩타이드 쇠 상의 그리고 클래스 I MHC 중쇄에 대해 N-말단 상의 면역조절 폴리펩타이드의 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. "위치 2"는 클래스 I MHC 중쇄와 동일한 폴리펩타이드 쇠 상의 그리고 클래스 I MHC 중쇄에 대해 C-말단에서이지만, 폴리펩타이드 쇠의 C-말단에서는 아닌 면역조절 폴리펩타이드의 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서, TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드; ii) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. "위치 3"은 클래스 I MHC 중쇄와 동일한 폴리펩타이드 쇠 상의 그리고 폴리펩타이드 쇠의 C-말단의 면역조절 폴리펩타이드 상의 면역조절 폴리펩타이드 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드; ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. "위치 4"는 β 2M 폴리펩타이드와 동일한 폴리펩타이드 쇠 상의 그리고 펩타이드 에피토프 및 β 2M 폴리펩타이드에 대해 N-말단 상의 면역조절 폴리펩타이드 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서, TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; ii) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); 및 iii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드(예를 들어, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드)를 포함한다. "위치 5"는 β 2M 폴리펩타이드와 동일한 폴리펩타이드 쇠 상의 그리고 β 2M 폴리펩타이드에 대해 C-말단 상의(예를 들어, 폴리펩타이드 쇠의 C-말단에서의) 면역조절 폴리펩타이드의 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서, TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드(예를 들어, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드)를 포함한다.

[0460]

더 나아가, 상기 논의한 바와 같이, 그리고 도 8A 내지 도 8C에서 개략적으로 도시된 바와 같이, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 쇠 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 하나 이상의 이황화결합에 의해 연결될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는, 제1 폴리펩타이드 쇠에서 β 2M 폴리펩타이드의 12번 위치의 Cys과 제2 폴리펩타

이드 쇠의 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드의 236번 위치의 Cys 사이에 이황화결합이 형성되도록, a) R12C 치환을 갖는 β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) A236C 치환을 갖는 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 본 개시내용의 TMMP는, 제1 폴리펩타이드 쇠에서 펩타이드 링커의 Cys과 제2 폴리펩타이드 쇠에서 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드의 84번 위치의 Cys 사이에 이황화결합이 형성되도록: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프; ii) GCGGS(GGGGS)_n(서열번호 33) 서열을 포함하는 펩타이드 링커(여기서, n은 1, 2 또는 3임); 및 iii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) Y84C 치환을 갖는 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 본 개시내용의 TMMP는, i) 제1 폴리펩타이드 쇠에서 펩타이드 링커의 Cys과 제2 폴리펩타이드 쇠에서 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드의 84번 위치의 Cys 사이에 제1 이황화결합이 형성되고; 그리고 ii) 제1 폴리펩타이드 쇠에서 β 2M 폴리펩타이드의 12번 위치에서 Cys과 제2 폴리펩타이드 쇠에서 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드의 236번 위치에서 Cys 사이에 제2 이황화결합이 형성되도록: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프; ii) GCGGS(GGGGS)_n(서열번호 33) 서열을 포함하는 펩타이드 링커(여기서, n은 1, 2 또는 3임); 및 iii) R12C 치환을 갖는 β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) Y84C 치환 및 A236C 치환을 갖는 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 간단함을 위해, 제1 이황화결합은 "G2C/Y84C"로서 지칭되고; 제2 이황화결합은 "R12C/A236C"로서 지칭된다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 또는 c) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함할 수 있다.

[0461] 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 1번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 2번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 3번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 4번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 5번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0462] 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 1번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 2번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 3번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 4번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 5번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0463] 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 1번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 2번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 3번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 4번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 5번 위치에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0464] 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 쇠 및 제2 폴리펩타이드 쇠의 아미노산 서열의 비제한적 예는 도 3A 내지 도 3C 및 도 10A 내지 도 10G 및 도 11 내지 도 14에 제공된다.

[0465] 에피토프 RVPGVAPT(L(서열번호 80))을 갖는 예시적인 TMMP(WT1 302 내지 310)

[0466] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 11A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 3B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아

님)을 포함한다.

- [0467] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 11A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 3C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0468] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 11B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0469] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 11B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0470] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 11C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10E에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0471] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 11C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10F에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0472] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 11D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10G에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0473] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 11E에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0474] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 11F에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0475] 에피토프 RYPGVAPTLL(서열번호 81)을 갖는 예시적인 TMMP(WT-1 302-310; V303Y)
- [0476] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 12A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 3B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0477] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 12A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 3C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0478] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 12B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 번역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘

다를 포함한다.

- [0479] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 12B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0480] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 12C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10E에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0481] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 12C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10F에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0482] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 12D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10G에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0483] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 12E에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0484] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 12F에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0485] 예피토프 RYFPNAPYL(서열번호 82)을 갖는 예시적인 TMMP(WT-1 126 내지 134; M127Y)
- [0486] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 13A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 3B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0487] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 13A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 3C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0488] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 13B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0489] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 13B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0490] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 13C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10E에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아

님)을 포함한다.

- [0491] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 13C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10F에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0492] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 13D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10G에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0493] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 13E에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0494] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 13F에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0495] 에피토프 RYPSCQKKF(서열번호 83)를 갖는 예시적인 TMMP(WT-1 417-425; W418Y)
- [0496] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 3B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0497] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 3C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0498] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0499] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0500] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10E에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 1번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0501] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10F에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 3번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0502] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠; 및 b) 도 10G에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아

님)을 포함한다.

- [0503] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14E에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.
- [0504] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14F에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄; 및 b) 도 10D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 9에 도시된 바와 같은 5번 위치에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.
- [0505] **다량체 T-세포 조절 폴리펩타이드를 생성하는 방법**
- [0506] 본 개시내용은 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 더 낮은 친화도를 나타내는 하나 이상의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP를 얻는 방법을 제공하며, 상기 방법은: A) 복수의 구성원을 포함하는 TMMP의 라이브러리를 생성하는 단계로서, 각각의 구성원이: a) i) 에피토프; 및 ii) 제1 주요 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하고, 각각의 구성원이 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드, 또는 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 둘 다에서 상이한 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 상기 라이브러리를 생성하는 단계; B) 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 라이브러리의 각각의 구성원의 친화도를 결정하는 단계; 및 C) 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 구성원을 선택하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 친화도는 정제된 TMMP 라이브러리 구성원 및 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 이용하여 생물층간섭계(BLI)에 의해 결정된다. BLI 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있다. BLI 분석은 상기 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[Lad et al. (2015) *J. Biomol. Screen.* 20(4): 498-507; 및 Shah and Duncan (2014) *J. Vis. Exp.* 18:e51383] 참조.
- [0507] 본 개시내용은 T-세포에 대한 선택적 결합을 나타내는 TMMP를 얻는 방법을 제공하며, 상기 방법은: A) 복수의 구성원을 포함하는 TMMP의 라이브러리를 생성하는 단계로서, 각각의 구성원은: a) i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하고, 각각의 구성원은 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드, 또는 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 상에서 상이한 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드로부터 1개의 아미노산 내지 10개의 아미노산만큼 아미노산 서열이 상이한, 상기 라이브러리를 생성하는 단계; B) TMMP 라이브러리 구성원을 그의 표면 상에서 i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 발현시키는 표적 T-세포와 접촉시키는 단계로서, TMMP 라이브러리 구성원이 표적 T-세포와 결합하도록 TMMP 라이브러리 구성원은 에피토프 태그를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; C) 표적 T-세포에 결합된 TMMP 라이브러리 구성원을 에피토프 태그에 결합하는 형광 표지된 결합제와 접촉시켜, TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합제 복합체를 생성하는 단계; D) 유세포 분석기를 이용하여 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합제 복합체의 평균 형광 강도(MFI)를 측정하는 단계로서, TMMP 라이브러리 구성원의 다양한 농도에 대해 측정된 MFI는 친화도 및 결합 결합활성의 측정을 제공하는, 상기 측정하는 단계; 및 E) i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP 라이브러리 구성원에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 포함하는 대조군 T 세포에 대한 TMMP 라이브러리 구성원의 결합에 비해, 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 TMMP 라이브러리 구성원을 선택하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 것으로 확인된 TMMP 라이브러리 구성원은 라이브러리로부터 단리된다.
- [0508] 일부 경우에, 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드 및 동족 면역조절 폴리펩타이드쌍은 하기로부터 선택된다:
- [0509] IL-2 및 IL-2 수용체;
- [0510] 4-1BBL 및 4-1BB;
- [0511] PD-L1 및 PD-1;

- [0512] CD70 및 CD27;
- [0513] TGF β 및 TGF β 수용체;
- [0514] CD80 및 CD28;
- [0515] CD86 및 CD28;
- [0516] OX40L 및 OX40;
- [0517] FasL 및 Fas;
- [0518] ICOS-L 및 ICOS;
- [0519] ICAM 및 LEA-1;
- [0520] JAG1 및 Notch;
- [0521] JAG1 및 CD46;
- [0522] CD80 및 CTLA4; 및
- [0523] CD86 및 CTLA4.
- [0524] 본 개시내용은 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 하나 이상의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP를 얻는 방법을 제공하되, 상기 방법은 복수의 구성원을 포함하는 TMMP의 라이브러리로부터 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 구성원을 선택하는 단계를 포함하되, 복수의 구성원은 a) i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 라이브러리의 구성원은 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드, 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 둘 다에 존재하는 복수의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 선택하는 단계는 생물층 간섭계를 이용하여 TMMP 라이브러리 구성원과 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 사이에서 결합의 친화도를 결정하는 것을 포함한다. 일부 경우에, TMMP는 상기 기재한 바와 같다.
- [0525] 일부 경우에, 상기 방법은: a) 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 그의 표면 상에서: i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 발현시키는 표적 T-세포와 접촉시키는 단계로서, TMMP 라이브러리 구성원이 표적 T-세포에 결합하도록 TMMP 라이브러리 구성원은 에피토프 태그를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; b) 표적 T-세포에 결합된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 에피토프 태그에 결합하는 형광 표지된 결합제와 접촉시켜, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합 복합체를 생성하는 단계; 및 c) 선택된 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합제 복합체의 평균 형광 강도(MFI)를 측정하는 단계로서, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원의 다양한 농도에 걸쳐 측정된 MFI는 친화도 및 결합 결합활성의 측정을 제공하는, 상기 측정하는 단계를 추가로 포함한다. i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP 라이브러리 구성원에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 포함하는 대조군 T 세포에 대한 TMMP 라이브러리 구성원의 결합에 비해, 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 선택된 TMMP 라이브러리 구성원은 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 것으로 확인된다. 일부 경우에, 결합제는 에피토프 태그에 특이적인 항체이다. 일부 경우에, 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 비해 1 내지 20개의 아미노산 치환(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드 중 하나를 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드 중 두 번째를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 동일한 폴리펩타이드 쌍에 있다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 제1 폴리펩타이드 쌍에 있다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 제2 폴리펩타이드 쌍에 있다.
- [0526] 일부 경우에, 상기 방법은 라이브러리로부터 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 단리시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 핵산은 재조합 발현 벡터에 존재한다. 일부 경우에, 핵산 서열

은 진핵 세포에서 기능성인 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 상기 방법은 핵산을 진핵 숙주 세포에 도입하는 단계 및 액체 배지에서 세포를 배양시켜 세포에서 암호화된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 합성하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 세포로부터 또는 세포를 포함하는 액체 배양 배지로부터 합성된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 분리시키는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원은 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 Ig Fc 폴리펩타이드에 약물을 접합시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 약물은 메탄탄시노이드, 벤조다이아제핀, 탁소이드, CC-1065, 듀오카마이신, 듀오카마이신 유사체, 칼케아마이신, 돌라스타틴, 돌라스타틴 유사체, 아우리스타틴, 토메이마이신 및 랩토마이신 또는 앞서 언급한 것 중 어느 하나의 프로드러그로부터 선택된 세포독성제이다. 일부 경우에, 약물은 레티노이드이다. 일부 경우에, 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드 및 동족 면역조절 폴리펩타이드는 하기로부터 선택된다: IL-2 및 IL-2 수용체; 4-1BBL 및 4-1BB; PD-L1 및 PD-1; CD70 및 CD27; TGF β 및 TGF β 수용체; CD80 및 CD28; CD86 및 CD28; OX40L 및 OX40; FasL 및 Fas; ICOS-L 및 ICOS; ICAM 및 LFA-1; JAG1 및 Notch; JAG1 및 CD46; CD80 및 CTLA4; 및 CD86 및 CTLA4.

[0527] 본 개시내용은 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 하나 이상의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP를 얻는 방법을 제공하며, 상기 방법은 하기를 포함한다: A) 복수의 구성원을 포함하는 TMMP의 라이브러리를 제공하는 단계로서, 상기 복수의 구성원은: a) i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 상기 라이브러리의 구성원은 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드 또는 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 둘 다에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 상기 라이브러리를 제공하는 단계; 및 B) 라이브러리로부터 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 구성원을 선택하는 단계. 일부 경우에, 선택하는 단계는 생물층 간섭계를 이용하여 TMMP 라이브러리 구성원과 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 사이에서 결합의 친화도를 결정하는 것을 포함한다. 일부 경우에, TMMP는 상기 기재한 바와 같다.

[0528] 일부 경우에, 상기 방법은: a) 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 그의 표면 상에서: i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 발현시키는 표적 T-세포와 접촉시키는 단계로서, TMMP 라이브러리 구성원이 표적 T-세포에 결합하도록 TMMP 라이브러리 구성원은 에피토프 태그를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; b) 표적 T-세포에 결합된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 에피토프 태그에 결합하는 형광 표지된 결합제와 접촉시켜, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합 복합체를 생성하는 단계; 및 c) 선택된 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합제 복합체의 평균 형광 강도(MFI)를 측정하는 단계로서, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원의 다양한 농도에 걸쳐 측정된 MFI는 친화도 및 결합 결합활성의 측정을 제공하는, 상기 측정하는 단계를 추가로 포함한다. i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP 라이브러리 구성원에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 포함하는 대조군 T 세포에 대한 TMMP 라이브러리 구성원의 결합에 비해, 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 선택된 TMMP 라이브러리 구성원은 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 것으로 확인된다. 일부 경우에, 결합제는 에피토프 태그에 특이적인 항체이다. 일부 경우에, 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 비해 1 내지 20개의 아미노산 치환(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드 중 하나를 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드 중 두 번째를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 동일한 폴리펩타이드 쇠 상에 있다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 제1 폴리펩타이드 상에 있다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 제2 폴리펩타이드 상에 있다.

[0529] 일부 경우에, 상기 방법은 라이브러리로부터 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 분리시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 핵산은 제조할 발현 벡터에 존재한다. 일부 경우에, 핵산 서열은 진핵 세포에서 기능성인 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 상기 방법은 핵산을 진핵 숙주 세포에 도입하는 단계 및 액체 배지에서 세포를 배양시켜 세포에서 암호화된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 합성하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 세포로부터 또는 세포를 포함하는 액체 배양 배지로부터 합성된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 분리시키는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에, 선택된 TMMP

라이브러리 구성원은 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 Ig Fc 폴리펩타이드에 약물을 접합시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 약물은 메이탄시노이드, 벤조다이아제핀, 탁소이드, CC-1065, 듀오카마이신, 듀오카마이신 유사체, 칼케아마이신, 돌라스타틴, 돌라스타틴 유사체, 아우리스타틴, 토메이마이신 및 렙토마이신 또는 앞서 언급한 것 중 어느 하나의 프로드러그로부터 선택된 세포독성제이다. 일부 경우에, 약물은 레티노이드이다. 일부 경우에, 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드 및 동족 면역조절 폴리펩타이드는 IL-2 및 IL-2 수용체; 4-1BBL 및 4-1BB; PD-L1 및 PD-1; TGFβ 및 TGFβ 수용체; CD80 및 CD28; CD86 및 CD28; OX40L 및 OX40; FasL 및 Fas; ICOS-L 및 ICOS; CD70 및 CD27; ICAM 및 LFA-1; JAG1 및 Notch; JAG1 및 CD46; CD80 및 CTLA4; 및 CD86 및 CTLA4로부터 선택된다.

[0530] **핵산**

[0531] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다.

[0532] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 개개 폴리펩타이드 쇠는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 모든 폴리펩타이드 쇠는 단일 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 제1 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 제2 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 단일 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0533] **다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇠를 암호화하는 별개의 핵산**

[0534] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 위에서 언급된 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 개개 폴리펩타이드 쇠는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 별개의 폴리펩타이드 쇠를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진행 세포에서 기능성인 프로모터에 작동 가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0535] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 여기서 제1 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도 변이체)를 포함하며; 제2 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 b) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 IgFc 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결되어 있다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진행 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에, 핵산은 별개의 발현 벡터에 존재한다.

[0536] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 여기서, 제1 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); 및 b) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 제2 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도 변이체); b) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 c) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 IgFc 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결되어 있다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진행 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에, 핵산은 별개의 발현 벡터에 존재한다.

[0537] **다량체 폴리펩타이드에 존재하는 둘 이상의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산**

[0538] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP의 적어도 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드 및 제3 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, 상기 핵산은 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드 및 제3 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타

이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 내부 리보솜 유입 부위(IRES) 링커를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 리보솜 스킵핑 신호(또는 시스-작용성 가수분해 효소 요소, CHYSEL(서열번호 243)) 링커를 포함한다. 핵산의 예를 이하에 기재하며, 여기서 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 제공되며; 이들 실시형태 중 어느 것에서, IRES 또는 리보솜 스킵핑 신호는 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 대신 사용될 수 있다.

[0539] 일부 경우에, 제1 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 제2 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 뉴클레오타이드 서열은 각각 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진핵 세포에서 기능성인 프로모터에 작동 가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0540] 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도); d) 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커; e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제1 리더 펩타이드; b) 에피토프; c) 제1 MHC 폴리펩타이드; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도 변이체); e) 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커; f) 제2 리더 펩타이드; g) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 h) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프; b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도 변이체); e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 리더 펩타이드 및 제2 리더 펩타이드는 β 2-M 리더 펩타이드이다.

[0541] 일부 경우에, 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다.

[0542] 적합한 MHC 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 5에 도시된 β 2M 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A*2402 중쇄이다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0543] 적합한 Fc 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4A 내지 도 4G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0544] 적합한 면역조절 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다.

[0545] 적합한 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커는 a) LEVLFQGP(서열번호 244); b) ENLYTQS(서열번호 245); c) DDDDK(서열번호 246); d) LVPR(서열번호 247); 및 e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 248)로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0546] 일부 경우에, 제1 Cys 잔기와 제2 Cys 잔기가 링커와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이에 이황화결합을 제공하도록, 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔

기를 제공하는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제1 Cys 잔기 및 제2 Cys 잔기가 제1 MHC 폴리펩타이드와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이에 이황화결합을 제공하도록, 제1 MHC 폴리펩타이드는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함한다.

[0547] **재조합 발현 벡터**

[0548] 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 일부 경우에, 재조합 발현 벡터는 비바이러스 벡터이다. 일부 경우에, 재조합 발현 벡터는 바이러스 작제물, 예를 들어, 재조합 아데노-연관 바이러스 작제물(예를 들어, 미국 특허 제7,078,387호 참조), 재조합 아데노바이러스 작제물, 재조합 렌티바이러스 작제물, 재조합 레트로바이러스 작제물, 비통합 바이러스 벡터 등이다.

[0549] 적합한 발현 벡터는 바이러스 벡터, 예를 들어, 백시니아 바이러스; 폴리오바이러스; 아데노바이러스(예를 들어, 문헌[Li et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994; Borrás et al., Gene Ther 6:515 524, 1999; Li and Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995; Sakamoto et al., H Gene Ther 5:1088 1097, 1999]; WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 및 WO 95/00655 참조); 아데노-연관 바이러스(예를 들어, 문헌[Ali et al., Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery et al., PNAS 94:6916 6921, 1997; Bennett et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 38:2857 2863, 1997; Jomary et al., Gene Ther 4:683 690, 1997, Rolling et al., Hum Gene Ther 10:641 648, 1999; Ali et al., Hum Mol Genet 5:591 594, 1996]; WO 93/09239에서의 Srivastava, 문헌[Samulski et al., J. Vir. (1989) 63:3822-3828; Mendelson et al., Virol. (1988) 166:154-165; 및 Flotte et al., PNAS (1993) 90:10613-10617]); SV40; 단순포진 바이러스; 인간 면역결핍 바이러스(예를 들어, 문헌[Miyoshi et al., PNAS 94:10319 23, 1997; Takahashi et al., J Virol 73:7812 7816, 1999]); 레트로바이러스 벡터(예를 들어, 뮤린 백혈병 바이러스, 비장 괴사 바이러스 및 레트로바이러스, 예컨대 라우스 육종 바이러스, 하비 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 렌티바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 골수증식성 육종 바이러스 및 유방 종양 바이러스로부터 유래된 벡터); 등에 기반한 바이러스 벡터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0550] 수많은 적합한 발현 벡터는 당업자에게 잘 공지되어 있으며, 다수는 상업적으로 입수 가능하다. 다음의 벡터는, 예로서; 진핵 숙주 세포에 대해: pXT1, pSG5(스트라타젠(Stratagene)), pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVLVS40(파마시아(Pharmacia))에 의해 제공된다. 그러나, 숙주 세포에 적합하다면, 임의의 다른 벡터가 사용될 수 있다.

[0551] 이용되는 숙주/벡터 시스템에 따라서, 구성적 및 유도성 프로모터, 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등을 비롯한 다수의 적합한 전사 및 번역 제어 요소가 발현 벡터에서 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Bitter et al. (1987) *Methods in Enzymology*, 153:516-544] 참조).

[0552] 일부 경우에, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제어 요소, 예를 들어, 전사 제어 요소, 예컨대 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 전사 제어 요소는 진핵 세포, 예를 들어, 포유류 세포; 또는 원핵 세포(예를 들어, 박테리아 또는 고세균 세포) 중 하나에서 기능성일 수 있다. 일부 경우에, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 원핵 세포와 진핵 세포 둘 다에서 DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 발현을 가능하게 하는 다중 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다.

[0553] 적합한 진핵 프로모터(진핵 세포에서 기능성인 프로모터)의 비제한적 예는 거대세포바이러스(CMV) 급초기, 단순포진 바이러스(HSV) 티미딘 키나제, 초기 및 후기 SV40, 레트로바이러스로부터의 긴 말단 반복부(LTR), 및 마우스 메탈로티오네인-I로부터의 프로모터를 포함한다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 당업자의 수준 내에서 용이하다. 발현 벡터는 또한 번역 개시를 위한 리보솜 결합 부위 및 전사 종결자를 함유할 수 있다. 발현 벡터는 또한 발현을 증폭시키기 위해 적절한 서열을 포함할 수 있다.

[0554] **유전자 변형된 숙주 세포**

[0555] 본 개시내용은 유전자 변형된 숙주 세포를 제공하며, 여기서 숙주 세포는 본 개시내용의 핵산을 이용하여 유전자 변형된다.

[0556] 적합한 숙주 세포는 진핵 세포, 예컨대 숙주 세포, 곤충 세포 및 포유류 세포를 포함한다. 일부 경우에, 숙주 세포는 포유류 세포주의 세포이다. 적합한 포유류 세포주는 인간 세포주, 비인간 영장류 세포주, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트) 세포주 등을 포함한다. 적합한 포유류 세포주는 HeLa 세포(예를 들어, 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection: ATCC) 번호 CCL-2), CHO 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL9618, CCL61, CRL9096), 293 세포(예를 들어, ATCC 번호CRL-1573), Vero 세포, NIH 3T3 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL-

1658), Huh-7 세포, BHK 세포(예를 들어, ATCC 번호 CCL10), PC12 세포(ATCC 번호 CRL1721), COS 세포, COS-7 세포(ATCC 번호 CRL1651), RAT1 세포, 마우스 L 세포(ATCC 번호 CCL1.3), 인간 배아 신장(HEK) 세포(ATCC 번호 CRL1573), HLHepG2 세포 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0557] 일부 경우에, 숙주 세포는 내인성 MHC β 2-M을 합성하지 않도록 유전자 변형된 포유류 세포이다.

[0558] 일부 경우에, 숙주 세포는 내인성 MHC 클래스 I 중쇄를 합성하지 않도록 유전자 변형된 포유류 세포이다. 일부 경우에, 숙주 세포는 내인성 MHC β 2-M을 합성하지 않도록, 그리고 내인성 MHC 클래스 I 중쇄를 합성하지 않도록 유전자 변형된 포유류 세포이다.

[0559] 조성물

[0560] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP(synTac)를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0561] 다량제 폴리펩타이드를 포함하는 조성물

[0562] 본 개시내용의 조성물은, 본 개시내용의 TMMP에 추가로, 염, 예를 들어, NaCl, MgCl₂, KCl, MgSO₄ 등; 완충제, 예를 들어, Tris 완충제, N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄설폰산)(HEPES), 2-(N-몰폴리노)에탄설폰산(MES), 2-(N-몰폴리노)에탄설폰산 나트륨염(MES), 3-(N-몰폴리노)프로판설폰산(MOPS), N-트리스[하이드록시메틸]메틸-3-아미노프로판설폰산(TAPS) 등; 가용화제; 세정제, 예를 들어, 비이온성 세정제, 예컨대 Tween-20 등; 프로테아제 저해제; 글리세롤 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0563] 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있으며, 이 중 다수는 당업계에 공지되어 있고 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요가 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌["Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19th Ed. (1995), 또는 최종판, Mack Publishing Co; A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 다양한 간행물에 충분히 기재되어 있다.

[0564] 약제학적 조성물은 본 개시내용의 TMMP, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 대상 약제학적 조성물은 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 멸균일 것이다. 예를 들어, 일부 경우에, 대상 약제학적 조성물은 인간 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 조성물은 멸균이며 검출 가능한 발열원 및/또는 다른 독소가 없다.

[0565] 단백질 조성물은 다른 성분, 예컨대 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 탭킵, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 마그네슘, 탄산염 등을 포함할 수 있다. 조성물은 생리적 조건에 근접하게 하는데 필요한 약제학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조절 및 완충제, 독성 조절제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨, 염산, 황산염, 용매화물(예를 들어, 혼합된 이온성염, 물, 유기물), 수화물(예를 들어, 물) 등을 함유할 수 있다.

[0566] 예를 들어, 조성물은 수용액, 분말 형태, 과립, 정제, 알약, 좌약, 캡슐, 현탁액, 스프레이 등을 포함할 수 있다. 조성물은 이하에 기재되는 다양한 투여 경로에 따라 제형화될 수 있다.

[0567] 본 개시내용의 TMMP가 조직 내로 직접 주사 가능한 경우(예를 들어, 피하로, 복강내, 근육내 및/또는 정맥내), 제형은 바로 사용 가능한 투약 형태로서, 또는 비수성 형태(예를 들어, 재구성 가능한 저장-안정성 분말) 또는 수성 형태, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제로 구성된 액체로서 제공될 수 있다. 단백질-함유 제형은 또한 투여 후 TMMP의 혈청 반감기를 향상시키기 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, TMMP는 리포솜 제형에서 제공될 수 있고, 콜로이드 또는 혈청 반감기를 연장시키기 위한 다른 통상적인 기법으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Szoka et al. 1980 *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467], 미국 특허 제4,235,871호, 제4,501,728호 및 제4,837,028호에 기재된 리포솜을 제조하기 위한 다양한 방법이 이용 가능하다. 제제는 또한 제어 방출 또는 서방출 형태로 제공될 수 있다.

[0568] 비경구 투여에 적합한 제형의 다른 예는 등장성 멸균 주사 용액, 항산화제, 제균제, 및 의도된 수용자의 혈액과

등장성인 제형을 제공하는 용질, 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제 및 보존제를 포함한다. 예를 들어, 대상 약제학적 조성물은 용기, 예를 들어, 멸균 용기, 예컨대 주사기에 제공될 수 있다. 제형은 단일 용량 또는 다회용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0569] 본 개시내용의 TMMP의 농도는 크게 다를 수 있고(예를 들어, 약 0.1중량% 미만으로부터, 보통 또는 적어도 약 2중량%에서 20% 내지 50% 이상만큼 많이) 보통 유체 용적, 점성도 및 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 필요에 따르는 환자 기반 인자일 것이다.

[0570] 본 개시내용은 본 개시내용의 조성물, 예를 들어, 액체 조성물을 포함하는 용기를 제공한다. 용기는, 예를 들어, 주사기, 앰플 등일 수 있다. 일부 경우에, 용기는 멸균이다. 일부 경우에, 용기와 조성물 둘 다 멸균이다.

[0571] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 상기 기재한 바와 같이: a) 본 개시내용의 TMMP; 및 b) 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 부형제는 약제학적으로 허용 가능한 부형제이다.

[0572] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 액체 조성물에 존재한다. 따라서, 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물을 포함하는, 액체 조성물)을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 조성물은: a) 본 개시내용의 TMMP; 및 b) 식염수(예를 들어, 0.9% NaCl)를 포함한다. 일부 경우에, 조성물은 멸균이다. 일부 경우에, 조성물은 인간 대상체에 대한 투여에 적합하며, 예를 들어, 조성물은 멸균이며 검출 가능한 발열원 및/또는 다른 독소가 없다. 따라서, 본 개시내용은 a) 본 개시내용의 TMMP; 및 b) 식염수(예를 들어, 0.9% NaCl)를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서, 조성물은 멸균이고, 검출 가능한 발열인자 및/또는 다른 독소가 없다.

[0573] **핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 조성물**

[0574] 본 개시내용은 조성물, 예를 들어, 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 매우 다양한 약제학적으로 허용 가능한 부형제가 당업계에 공지되어 있으며, 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요는 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌[A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.]을 포함하는 다양한 간행물에 다양하게 기재되었다.

[0575] 본 개시내용의 조성물은: a) TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산 또는 하나 이상의 재조합 발현 벡터; 및 b) 완충제, 계면활성제, 항산화제, 친수성 중합체, 텍스트린, 킬레이트제, 현탁제, 가용화제, 농후제, 안정제, 세균발육저해제, 습윤제 및 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 적합한 완충제는 (예컨대 N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄설향산(BES), 비스(2-하이드록시에틸)아미노-트리스(하이드록시에틸)메탄(BIS-트리스), N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-3-프로판설향산(EPPS 또는 HEPPS), 글리실 글리신, N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설향산(HEPES), 3-(N-몰폴리노)프로판 설향산(MOPS), 피페라진-N,N'-비스(2-에탄-설향산)(PIPES), 중탄산나트륨, 3-(N-트리스(하이드록시메틸)-메틸-아미노)-2-하이드록시-프로판설향산(TAPSO), (N-트리스(하이드록시메틸)-메틸-2-아미노에탄설향산(TES), N-트리스(하이드록시메틸)-메틸-글리신(트리신(Tricine)), 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄(Tris) 등)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 염은, 예를 들어, NaCl, MgCl₂, KCl, MgSO₄ 등을 포함한다.

[0576] 본 개시내용의 약제학적 제형은 약 0.001% 내지 약 90%(w/w)의 양으로 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함할 수 있다. 제형의 설명에서, 이하의 "대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터"는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 경우에, 대상 제형은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함한다.

[0577] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 다른 화합물 또는 화합물의 혼합물과 혼합, 캡슐화, 접합 또는 달리 결합될 수 있고; 이러한 화합물은, 예를 들어 리포솜 또는 수용체 표적화 분자를 포함할 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 섭취, 분포 및/또는 흡수를 돕는 1종 이상의 성분과 제형에서 조합될 수 있다.

- [0578] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터 조성물은 임의의 다수의 가능한 투약 형태, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질젤, 좌약 및 관장제로 제형화될 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합 배지에서 현탁액으로서 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스나트륨, 솔비톨 및/또는 텍스트란을 포함하는 현탁액의 점성도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정제를 함유할 수 있다.
- [0579] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 제형은 리포솜 제형일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "리포솜"은 구형 이중층 또는 이중층들에 배열된 양친매성 지질로 구성된 소수포를 의미한다. 리포솜은 전달될 조성물을 함유하는 친유성 물질 및 수성 내부로부터 형성된 막을 갖는 단일층 또는 다층 소수포이다. 양이온성 리포솜은 음으로 하전된 DNA 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성할 수 있는 양으로 하전된 리포솜이다. pH 민감성 또는 음으로 하전된 리포솜은 그것과의 복합체보다는 DNA를 붙잡는 것으로 여겨진다. 양이온성 리포솜과 비양이온성 리포솜은 둘 다 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 전달하기 위해 사용될 수 있다.
- [0580] 리포솜은 또한 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 리포솜 내로 혼입될 때 전문화된 지질이 없는 리포솜에 비해 향상된 순환 수명을 조래하는 1종 이상의 전문화된 지질을 포함하는 리포솜을 지칭하는 용어인 "입체적으로 안정화된" 리포솜을 포함한다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예는 리포솜의 소수포-형성 지질 부분이 1종 이상의 당지질을 포함하거나 또는 1종 이상의 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티에 의해 유도체화된다. 리포솜 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.
- [0581] 본 개시내용의 제형 및 조성물은 또한 계면활성제를 포함할 수 있다. 약물 제품, 제형 중의 그리고 에멀션 중의 계면활성제의 용도는 당업계에 잘 공지되어 있다. 계면활성제 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.
- [0582] 일 실시형태에서, 핵산의 효율적인 전달을 달성하기 위한 다양한 침투 향상제가 포함된다. 세포막을 가로지르는 비친수성 약물의 확산을 돕는 것에 추가로, 침투 향상제는 또한 친유성 약물의 투과성을 향상시킨다. 침투 인핸서는 5가지 넓은 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙염, 킬레이트제, 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다. 침투 향상제 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.
- [0583] 경구 투여를 위한 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 현탁액 또는 수 중 또는 비수성 배지 중의 용액, 캡슐, 젤 캡슐, 사체, 정제 또는 미니정제를 포함한다. 증점제, 향미제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 적합한 경구 제형은 대상 안티센스 핵산이 1종 이상의 향상제 계면활성제 및 킬레이터와 함께 투여되는 것을 포함한다. 적합한 계면활성제는, 지방산 및/또는 에스터 또는 이들의 염, 담즙산 및/또는 이들의 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 담즙산/염 및 지방산 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다. 또한 침투 향상제, 예를 들어, 지방산/담즙산/염과 조합한 염의 조합물이 적합하다. 예시적인 적합한 조합은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨염이다. 추가 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에터 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 침투 향상제는 또한 프로필렌 글리콜, 다이메틸설폭사이드, 트라이에타노이아민, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸폼아마이드, 2-피롤리돈 및 이들의 유도체, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올 및 AZONE™을 포함한다.
- [0584] **T 세포 활성의 조절 방법**
- [0585] 본 개시내용은 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 TMMP와 접촉시키는 단계를 포함하되, T 세포를 본 개시내용의 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 일어난다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 생체내에서 일어난다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 생체외에서 일어난다.
- [0586] 일부 경우에, 예를 들어, 표적 T 세포가 CD8⁺ T 세포인 경우, TMMP는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, β 2-마이크로글로불린 및 클래스 I MHC 중쇄)를 포함한다.
- [0587] 본 개시내용의 TMMP가 활성화 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 암 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 암 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 암세포 상에 존재하는 에피토프

에 특이적인 T 세포이고, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0588] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 바이러스-감염 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이고, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0589] 본 개시내용의 TMMP가 저해 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 저해한다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 자기 항원에 존재하는 에피토프에 특이적인 자기-반응성 T 세포이고, 접촉시키는 단계는 자기-반응성 T 세포의 수를 감소시킨다.

[0590] 본 개시내용은 개체에서 면역반응을 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP를 투여하는 단계를 포함한다. TMMP를 투여하는 단계는 에피토프-특이적 T 세포 반응(예를 들어, WT-1 에피토프-특이적 T-세포 반응) 및 에피토프-비-특이적 T 세포 반응을 유도하며, 여기서 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 5:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 10:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 25:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 50:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 100:1이다. 일부 경우에, 개체는 인간이다. 일부 경우에, 조절하는 단계는 암 세포, 예를 들어, WT-1-발현 암 세포에 대한 세포독성 T-세포 반응을 증가시킨다. 일부 경우에, 투여하는 단계는 정맥내, 피하, 근육내, 전신, 림프내, 치료 부위에 대해 원위, 국소 또는 치료 부위 근처이다.

[0591] 본 개시내용은 공자극(즉, 면역조절) 폴리펩타이드를 표적 T 세포에 선택적으로 전달하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 T 세포의 혼합 집단을 본 개시내용의 TMMP와 접촉시키는 단계를 포함하며, T 세포의 혼합 집단은 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 표적 T 세포는 TMMP 내에 존재하는 에피토프에 특이적이며(예를 들어, 표적 T 세포는 TMMP 내에 존재하는 WT-1 에피토프에 특이적이며), 접촉시키는 단계는 TMMP 내에 존재하는 하나 이상의 공자극 폴리펩타이드(면역조절 폴리펩타이드)를 표적 T 세포에 전달한다. 일부 경우에, T 세포 집단은 시험관내이다. 일부 경우에, T 세포 집단은 개체에서 생체내이다. 일부 경우에, 상기 방법은 TMMP를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, T 세포는 세포독성 T 세포이다. 일부 경우에, T 세포의 혼합 집단은 개체로부터 얻은 혼합된 T 세포의 시험관내 집단이고, 접촉시키는 단계는 표적 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 초래하여, 활성화 및/또는 증식된 표적 T 세포 집단을 생성하고; 이들 예 중 일부에서, 상기 방법은 활성화 및/또는 증식된 표적 T 세포 집단을 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0592] 따라서, 예를 들어, 본 개시내용은 개체로부터 얻은 혼합된 T 세포 집단에서 관심 대상의 에피토프(예를 들어, WT-1 에피토프)에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 a) 시험관내 혼합된 T 세포 집단을 본 개시내용의 TMMP와 접촉시키는 단계로서, TMMP는 관심 대상의 에피토프(예를 들어, WT-1 에피토프)를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및 b) 상기 접촉시키는 단계에 반응한 T 세포의 활성화 그리고/또는 증식을 검출하는 단계로서, 활성화된 그리고/또는 증식된 T 세포는 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 검출하는 단계를 포함한다.

[0593] 치료 방법

[0594] 본 개시내용은 개체의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체를 치료하는 데 유효한 양의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 하나 이상의 핵산을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한 본 개시내용의 TMMP가 제공된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA 분자를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 TMMP를 투여하는 단계를 포함한다. 치료될 수 있는 병태는, 예를 들어, 이하에 기재하는 바와 같은 암 및 자가면역 장애를 포함한다.

[0595] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는, 이것이 필요한 개체에게 투여될 때, 에피토프-특이적 T 세포 반응과 에피

토프 비-특이적 T 세포 반응을 둘 다 유도한다. 다시 말해서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는, 이것이 필요한 개체에게 투여될 때, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내고; i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포의 활성을 조절함으로써 에피토프 비-특이적 T 세포 반응을 유도하는 제1 T 세포의 활성을 조절함으로써, 에피토프-특이적 T 세포 반응을 유도한다.

[0596] 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1 또는 적어도 100:1이다. 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 약 2:1 내지 약 5:1, 약 5:1 내지 약 10:1, 약 10:1 내지 약 15:1, 약 15:1 내지 약 20:1, 약 20:1 내지 약 25:1, 약 25:1 내지 약 50:1, 또는 약 50:1 내지 약 100:1, 또는 100 초과:1이다. T 세포의 "활성을 조절하는"은 i) 세포독성(예를 들어, $CD8^+$) T 세포의 활성화; ii) 세포독성(예를 들어, $CD8^+$) T 세포의 세포독성 활성의 유도; iii) 세포독성(예를 들어, $CD8^+$) T 세포에 의한 사이토톡신(예를 들어, 퍼포린; 그랜자임; 그라눌리신)의 생성 및 방출 유도; iv) 자가반응성 T 세포의 활성 저해 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0597] 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 감소된 친화도, 및 TCR에 대한 에피토프의 친화도의 조합은 본 개시내용의 TMMP의 향상된 선택성을 제공한다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는: i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포에 결합하는 결합활성에 비해, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내는 제1 T 세포에 대해 더 높은 결합활성으로 결합한다.

[0598] 본 개시내용은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA; 등)을 투여하는 단계를 포함하되, TMMP는 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 것은 개체에서 질환 또는 장애를 치료할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 치료가 필요한 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP를 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0599] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드("MOD")는 활성화 폴리펩타이드이며, TMMP는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 경우에, 에피토프는 암-관련 에피토프이며, TMMP는 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 증가시킨다. 일부 경우에, MOD는 활성화 폴리펩타이드이고, TMMP는 WT-1 에피토프-특이적 T-세포를 활성화시킨다. 일부 경우에, T 세포는 T-헬퍼 세포($CD4^+$ 세포), 세포독성 T-세포($CD8^+$ 세포) 또는 NK-T-세포이다. 일부 경우에, 에피토프는 WT-1 에피토프이고, TMMP는 WT-1 에피토프를 발현시키는 암 세포에 특이적인 T-세포(예를 들어, T-헬퍼 세포($CD4^+$ 세포), 세포독성 T-세포($CD8^+$ 세포), 및/또는 NK-T-세포)의 활성을 증가시킨다. $CD4^+$ T 세포의 활성화는 $CD4^+$ T 세포의 증식을 증가시키고/시키거나 $CD4^+$ T 세포에 의한 방출 사이토카인을 유도 또는 향상시키는 것을 포함할 수 있다. NK-T-세포 및/또는 $CD8^+$ 세포의 활성화는 NK-T-세포 및/또는 $CD8^+$ 세포의 증식을 증가시키고; 그리고/또는 NK-T-세포 및/또는 $CD8^+$ 세포에 의해 사이토카인, 예컨대 인터페론 γ 의 방출을 유도하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 조절 T(Treg) 세포의 증식 및/또는 활성을 감소시킨다. Treg는 $FoxP3^+$, $CD4^+$ T 세포이다. 일부 경우에, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 저해 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, PD-L1, FasL 등)을 포함하는 경우, TMMP는 Treg의 증식 및/또는 활성을 감소시킨다.

[0600] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, TMMP는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 경우에, 에피토프는 암-관련 에피토프이며, TMMP는 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 증가시킨다.

[0601] 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 WT-1-발현 암을 갖는 개체에게 투여될 수 있다. WT1-발현 암은 백혈병, 결합 조직성 소 원형 세포종, 위암, 결장암, 폐암, 유방암, 배아세포종, 난소암, 자궁암, 갑상선암, 간암, 신장암, 카포시 육종, 육종, 간세포 암종, 윌름 종양, 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 비소세포 폐암(NSCLC), 골수종, 췌장암, 결장직장암, 중피종, 연조직 육종, 신경아세포종 및 콩팥모세포종을 포함한다.

[0602] 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 골수종을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 난소암을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 췌장암을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 결장직장암(CRC)을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 유방암을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 윌름 종양을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 연조직 육종을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 신경아세포종을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 콩팥모세포종을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다.

[0603] 본 개시내용은 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA; 등)(상기 TMMP는 암 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고 그리고 상기 TMMP는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 암 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 암 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 암세포의 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 암 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다.

[0604] 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 종양 질량을 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체(종양을 갖는 개체)에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 종양 질량에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 종양 질량을 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체(종양을 갖는 개체)에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 종양 용적을 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체(종양을 갖는 개체)에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 종양 용적에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 종양 용적을 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 생존 시간을 증가시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 생존 시간의 증가가 필요한 개체에 대해 1회 이상의 용량이 투여될 때 TMMP의 투여가 없는 개체의 예상되는 생존 시간에 비해 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 3개월 내지 6개월, 6개월 내지 1년, 1년 내지 2년, 2년 내지 5년, 5년 내지 10년 또는 10년 초과만큼 개체의 생존 시간을 증가시키는 양이다.

[0605] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 바이러스-감염 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이고, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0606] 따라서, 본 개시내용은 개체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(상기 TMMP는 바이러스 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고 그리고 상기 TMMP는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 바이러스-감염 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 바이러스-감염된 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 바이러스-감염된 세포의 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 바이러스-감염된 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다.

[0607] 따라서, 본 개시내용은 개체에서 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(상기 TMMP는 병원균-연관 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고 그리고 상기 TMMP는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 병원균 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 병원균 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 병원균의 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 병원균 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다. 병원균은 바이러스, 박테리아, 원생동물 등을 포함한다.

[0608] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 저해 폴리펩타이드이며, TMMP는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 저해한다. 일부 경우에, 에피토프는 자기-에피토프이며, TMMP는 자기-에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 저해한다.

[0609] 본 개시내용은 개체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(상기 TMMP는 자기 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고 그리고 상기 TMMP는 저해 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 자기-반응성 T 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 자기-반응성 T 세포의 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 Th2 사이토카인의 생성을 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 자가면역 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 개선시키는 양이다.

[0610] 위에서 언급된 바와 같이, 일부 경우에, 대상 치료를 수행함에 있어서, 본 개시내용의 TMMP는 TMMP 그 자체로서 치료가 필요한 개체에게 투여된다. 다른 예에서, 대상 치료 방법을 수행함에 있어서, 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산은 치료가 필요한 개체에게 투여 중이다. 따라서, 다른 예에서, 본 개시내용의 하나 이상의 핵산, 예를 들어, 본 개시내용의 하나 이상의 재조합 발현 벡터는 이러한 치료가 필요한 개체에게 투여된다.

[0611] 제형

[0612] 적합한 제형은 상기 기재되어 있고, 여기서 적합한 제형은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며; 일부 예에서, 핵산은 mRNA이다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; b) 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 핵산; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드

서열을 포함하는 재조합 발현 벡터; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 재조합 발현 벡터; b) 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 재조합 발현 벡터; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0613] 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 상기 기재되어 있다.

[0614] 투약량

[0615] 적합한 투약량은 다양한 임상 인자에 기반하여 담당 의사 또는 다른 자격있는 의료인에 의해 결정될 수 있다. 의학 분야에 잘 공지되어 있는 바와 같이, 임의의 한 명의 환자에 대한 투약량은 환자의 크기, 신체 표면적, 연령, 투여될 특정 폴리펩타이드 또는 핵산, 환자의 성별, 시간 투여 경로, 일반적 건강상태 및 동시에 투여 중인 다른 약물을 포함하는 다수의 인자에 의존한다. 본 개시내용의 TMMP는 1 ng/체중(kg) 내지 20mg/체중(kg)/용량, 예를 들어, 0.1mg/체중(kg) 내지 10mg/체중(kg), 예를 들어, 0.5mg/체중(kg) 내지 5mg/체중(kg)의 양으로 투여될 수 있지만; 그러나, 특히 앞서 언급한 인자를 고려하여 이 범위 미만의 또는 초과 용량이 생각된다. 요법이 연속 주입이라면, 이는 또한 1 μ g 내지 10mg/체중(kg) 로그그램/분의 범위일 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는 약 1 mg/체중(kg) 내지 50mg/체중(kg), 예를 들어, 약 1mg/체중(kg) 내지 약 5mg/체중(kg), 약 5mg/체중(kg) 내지 약 10mg/체중(kg), 약 10mg/체중(kg) 내지 약 15mg/체중(kg), 약 15mg/체중(kg) 내지 약 20mg/체중(kg), 약 20mg/체중(kg) 내지 약 25mg/체중(kg), 약 25mg/체중(kg) 내지 약 30mg/체중(kg), 약 30mg/체중(kg) 내지 약 35mg/체중(kg), 약 35mg/체중(kg) 내지 약 40mg/체중(kg), 또는 약 40mg/체중(kg) 내지 약 50mg/체중(kg)의 양으로 투여된다.

[0616] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 적합한 용량은 0.01 μ g 내지 100 g/체중(kg), 0.1 μ g 내지 10 g/체중(kg), 1 μ g 내지 1 g/체중(kg), 10 μ g 내지 100mg/체중(kg), 100 μ g 내지 10mg/체중(kg), 또는 100 μ g 내지 1mg/체중(kg)이다. 당업자는 체액 또는 조직 내 투여된 제제의 측정된 체류 시간 및 농도에 기반하여 투약에 대한 반복 속도를 용이하게 추정할 수 있다. 성공적인 치료 후에, 환자는 질환 상태의 재발을 방지하기 위한 유지 요법을 받는 것이 바람직할 수 있되, 본 개시내용의 TMMP는 0.01 μ g 내지 100 g/체중(kg), 0.1 μ g 내지 10 g/체중(kg), 1 μ g 내지 1 g/체중(kg), 10 μ g 내지 100mg/체중(kg), 100 μ g 내지 10mg/체중(kg), 또는 100 μ g 내지 1mg/체중(kg) 범위의 유지 용량으로 투여된다.

[0617] 당업자는 용량 수준이 특정 TMMP, 증상의 중증도 및 대상체의 부작용에 대한 감수성의 함수로서 다를 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다. 주어진 화합물의 바람직한 투약량은 다양한 수단에 의해 당업자에 의해 용이하게 결정 가능하다.

[0618] 일부 경우에, 다회 용량의 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여된다. 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 투여 빈도는 임의의 다양한 인자, 예를 들어, 증상의 중증도 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 격주(qow), 주당 1회(qw), 주당 2회(biw), 주당 3회(tiw), 주당 4회, 주당 5회, 주당 6회, 격일(qod), 매일(qd), 1일 2회(qid), 또는 1일 3회(tid)로 투여된다.

[0619] 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 투여 지속기간, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여되는 시간의 기간은 임의의 다양한 인자, 예를 들어, 환자 반응 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그 이상의 범위의 시간 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0620] 투여 경로

[0621] 활성제(TMMP; 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터)는 생체내 및 생체의 방법을 포함하는 약물 전달에 적합한 임의의 이용 가능한 방법 및 투여 경로뿐만 아니라 전신 및 국소화된 투여 경로를 이용하여 개체에게 투여된다.

[0622] 통상적인 및 약제학적으로 허용 가능한 투여 경로는 종양내, 종양 주위, 근육내, 림프내, 기관내, 두개내, 피하, 진피내, 국소 적용, 정맥내, 동맥내, 직장, 비강, 경구 및 다른 장 및 비경구 투여 경로를 포함한다. 투여 경로는 원한다면 조합될 수 있고, 또는 TMMP 및/또는 원하는 효과에 따라 조절될 수 있다. 본 개시내용의

TMMP는, 또는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 단일 용량 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다.

[0623] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 정맥내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 근육내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 림프관으로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 국소로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 종양내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 종양 주위로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 두개내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 피하로 투여된다.

[0624] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 정맥내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 근육내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 국소로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 종양내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 종양주위로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 두개내로 투여된다. 일부 경우에, TMMP는 피하로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 림프관내로 투여된다.

[0625] 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 임의의 이용 가능한 통상적인 방법 및 전신 또는 국소화된 경로를 포함하는 통상적인 약물의 전달에 적합한 경로를 이용하여 숙주에게 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위해 상정된 투여 경로는 장, 비경구 및 흡입 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0626] 흡입 투여 이외의 비경구 투여 경로는 국소, 경피, 피하, 근육내, 안와내, 낭내, 척수내, 흉골내, 종양내, 림프관, 종양 주위, 및 정맥내 경로, 즉, 소화관을 통하는 것 이외의 임의의 투여 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되지는 않는다. 비경구 투여는 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 전신 또는 국소 전달을 달성하기 위해 수행될 수 있다. 전신 전달이 요망되는 경우, 투여는 전형적으로 약제학적 제제의 침습성 또는 전신으로 흡수된 국소 또는 점막 투여를 수반한다.

[0627] **병용요법**

[0628] 일부 경우에, 개체에서 암을 치료하기 위한 본 개시내용의 방법은: a) 본 개시내용의 TMMP를 투여하는 단계; 및 b) 적어도 1종의 추가적인 치료제 또는 치료적 처치를 투여하는 단계를 포함한다. 적합한 추가적인 치료제는 소분자 암 화학치료제, 및 면역관문 저해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 추가적인 치료적 처치는, 예를 들어, 방사선, 수술(예를 들어, 종양의 외과적 절제) 등을 포함한다.

[0629] 본 개시내용의 치료 방법은 본 개시내용의 TMMP 및 적어도 하나의 추가적인 치료제의 공동 투여를 포함할 수 있다. "공동 투여"는 TMMP와 적어도 1종의 추가적인 치료제를 둘 다 투여한 결과인 치료 효과를 달성하기 위해, 반드시 동시에는 아니지만, 본 개시내용의 TMMP와 적어도 1종의 추가적인 치료제를 개체에게 투여하는 것을 의미한다. TMMP와 적어도 1종의 추가적인 치료제의 투여는 실질적으로 동시일 수 있고, 예를 들어, TMMP는 적어도 1종의 추가적인 치료제의 약 1분 내지 약 24시간 내에(예를 들어, 약 1분 내에, 약 5분 내에, 약 15분 내에, 약 30분 내에, 약 1시간 내에, 약 4시간 내에, 약 8시간 내에, 약 12시간 내에 또는 약 24시간 내에) 개체에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 적어도 1종의 추가적인 치료제를 이용하는 치료를 받고 있거나, 치료를 받은 적이 있는 개체에게 투여된다. TMMP의 투여는 상이한 시간에 그리고/또는 상이한 빈도로 일어날 수 있다.

[0630] 예로서, 본 개시내용의 치료 방법은 본 개시내용의 TMMP 및 면역관문 저해제, 예컨대, 면역관문에 특이적인 항체의 공동 투여를 포함할 수 있다. "공동 투여"는, TMMP와 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)를 둘 다 투여한 결과인 치료적 효과를 달성하기 위해, 반드시 동시에는 아니지만, 본 개시내용의 TMMP와 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)가 둘 다 개체에게 투여된다는 것을 의미한다. TMMP 및 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)의 투여는 실질적으로 동시일 수 있고, 예를 들어, TMMP는 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체) 투여의 약 1분 내지 약 24시간 내에(예를 들어, 약 1분 내에, 약 5분 내에, 약 15분 내에, 약 30분 내에, 약 1시간 내에, 약 4시간 내에, 약 8시간 내에, 약 12시간 내에 또는 약 24시간 내에) 개체에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)를 이용

하는 치료를 받고 있거나, 치료를 받은 적이 있는 개체에게 투여된다. TMMP 및 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)의 투여는 상이한 시간에 그리고/또는 상이한 빈도로 일어날 수 있다.

[0631] 예시적인 면역 관문 저해제는 면역관문 폴리펩타이드, 예컨대 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 알기나제, CD137(4-1BB로서도 알려짐), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, CD122, PD-1, PD-L1 및 PD-L2를 표적화하는 저해제를 포함한다. 일부 경우에, 면역관문 폴리펩타이드는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR, CD122 및 CD137로부터 선택된 자극 관문 분자이다. 일부 경우에, 면역관문 폴리펩타이드는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT 및 VISTA로부터 선택된 저해 관문 분자이다.

[0632] 일부 사례에서, 면역 관문 저해제 폴리펩타이드는 면역관문에 특이적인 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 단클론성 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 항체가 인간에서 면역 반응을 실질적으로 유발하지 않도록 인간화 또는 탈면역화된다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 인간화된 단클론성 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 탈면역화된 단클론성 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 완전히 인간 단클론성 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 면역관문 폴리펩타이드에 대한 리간드에 대한 면역관문 폴리펩타이드의 결합을 저해한다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 면역관문 폴리펩타이드에 대한 수용체에 대한 면역관문 폴리펩타이드의 결합을 저해한다.

[0633] 적합한 항-면역 관문 항체는 니볼루맵(Bristol-Myers Squibb), 펌브롤리주맵(Merck), 피딜리주맵(Curetech), AMP-224(GlaxoSmithKline/Amplimmune), MPDL3280A(Roche), MDX-1105(Medarex, Inc./Bristol-Myers Squibb), MEDI-4736(Medimmune/AstraZeneca), 아렐루맵(Merck Serono), 이필리루맵(YERVOY)(Bristol-Myers Squibb), 트레멜리루맵(Pfizer), 피딜리주맵(CureTech, Ltd.), IMP321(Immutep S.A.), MGA271(MacroGenics), BMS-986016(Bristol-Myers Squibb), 릴리루맵(Bristol-Myers Squibb), 유렐루맵(Bristol-Myers Squibb), PF-05082566(Pfizer), IPH2101(Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), MEDI-6469(Medimmune/AZ), CP-870,893(Genentech), 모가물리주맵(Kyowa Hakko Kirin), 바릴루맵(CellDex Therapeutics), 아렐루맵(EMD Serono), 갈릭시맵(Biogen Idec), AMP-514(Amplimmune/AZ), AUNP 12(Aurigen and Pierre Fabre), 인독시모드(NewLink Genetics), NLG-919(NewLink Genetics), INCB024360(Incyte); KN035; 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 경우에, 면역관문 저해제는 항-PD-1 항체이다. 적합한 항-PD-1 항체는, 예를 들어, 니볼루맵, 펌브롤리주맵(또한 MK-3475로 알려짐), 피딜리주맵, SHR-1210, PDR001 및 AMP-224를 포함한다. 일부 경우에, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맵, 펌브롤리주맵 또는 PDR001이다. 적합한 항-PD1 항체는 미국 특허 공개 제2017/0044259호에 기재되어 있다. 피딜리주맵에 대해, 예를 들어, 문헌[Rosenblatt et al. (2011) *J. Immunother.* 34:409-18] 참조. 일부 경우에, 면역 관문 저해제는 항-CTLA-4 항체이다. 일부 경우에, 항-CTLA-4 항체는 이필리루맵 또는 트레멜리루맵이다. 트레멜리루맵에 대해, 예를 들어, 문헌[Ribas et al. (2013) *J. Clin. Oncol.* 31:616-22] 참조. 일부 경우에, 면역관문 저해제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 경우에, 항-PD-L1 단클론성 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A(또한 RG7446으로 알려짐), KN035 또는 MSB0010718C이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 MPDL3280A(아테졸리주맵) 또는 MEDI4736(두르발루맵)이다. 두르발루맵에 대해, 예를 들어, WO 2011/066389 참조. 아테졸리주맵에 대해, 예를 들어, 미국 특허 제8,217,149호 참조.

[0634] 치료에 적합한 대상체

[0635] 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 암이 있는 것으로 진단된 개체, 암에 대해 치료되었지만, 치료에 대한 반응이 없는 개체, 및 암에 대해 치료되고 초기에 반응하였지만, 후속적으로 치료에 대해 난치성이 된 개체를 포함하는, 암이 있는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 감염으로 진단된 개체, 및 감염에 대해 치료되었지만 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는 감염(예를 들어, 병원균, 예컨대 박테리아, 바이러스, 원생동물 등에 의한 감염)을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 박테리아 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 박테리아 감염에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 박테리아 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 바이러스 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 바이러스 감염에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 바이러스 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 자가면역 질환을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 자가면역 질환에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 자가면역 질환을 갖는 개체를 포함한다.

[0636] 본 개시내용의 비제한적 양상의 예

- [0637] 상기 기재한 본 발명의 대상의 실시형태를 포함하는 양상은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 양상 또는 실시형태와 조합하여 유리하게 될 수 있다. 앞서 언급한 설명으로 제한되는 일 없이, 본 개시내용의 특정 비제한적 양상을 이하에 제공한다. 본 개시내용을 읽을 때 당업자에게 분명하게 되는 바와 같이, 개개로 넘버링된 양상의 각각이 사용되거나 또는 앞의 또는 이후의 개개의 넘버링된 양상 중 어떤 것과 조합될 수 있다. 이는 양상의 모든 이러한 조합에 대한 근거를 제공하는 것으로 의도되며, 이하에 명확하게 제공되는 양상의 조합으로 제한되지 않는다:
- [0638] 양상 1. T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드로서,
- [0639] a) i) 302 내지 310(RVPGVAPTL)(서열번호 80), 302 내지 310; V303Y(RYPGVAPTL)(서열번호 81), 126 내지 134; M127Y(RYFPNAPYL)(서열번호 82) 및 417-425; W418Y(RYPSCQKKF)(서열번호 83)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 9 내지 25개의 아미노산 길이를 갖는 윌름 종양-1(WT-1) 펩타이드 에피토프, 및 ii) 제 1 클래스 I 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; b) 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드, 및 c) 적어도 하나의 활성화 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 선택적으로 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0640] 양상 2. 양상 1에 있어서, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드의 적어도 하나는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 친화도에 비해서 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0641] 양상 3. 양상 2에 있어서, 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 결합 친화도 대 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 변이체 면역조절 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, 생물측간섭계에 의해 측정할 때, 적어도 1.5:1인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0642] 양상 4. 양상 2 또는 3에 있어서, 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-7} M, 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-6} M, 및 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-5} M로 이루어진 군으로부터 선택된 친화도로 공동 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0643] 양상 5. 양상 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서,
- [0644] a1) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0645] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및
- [0646] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드
- [0647] 를 포함하고; 그리고
- [0648] b1) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0649] i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;
- [0650] ii) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
- [0651] iii) Ig Fc 폴리펩타이드
- [0652] 를 포함하거나; 또는
- [0653] a2) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0654] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및
- [0655] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드
- [0656] 를 포함하고; 그리고
- [0657] b2) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0658] i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드;

- [0659] ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; 및
- [0660] iii) Ig Fc 폴리펩타이드
- [0661] 를 포함하거나; 또는
- [0662] a3) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0663] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및
- [0664] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드
- [0665] 를 포함하고; 및
- [0666] b3) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0667] i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드;
- [0668] ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및
- [0669] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드
- [0670] 를 포함하거나; 또는
- [0671] a4) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0672] i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;
- [0673] ii) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;
- [0674] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드
- [0675] 를 포함하고; 그리고
- [0676] b4) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0677] i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
- [0678] ii) Ig Fc 폴리펩타이드
- [0679] 를 포함하거나; 또는
- [0680] a5) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0681] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;
- [0682] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드; 및
- [0683] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드
- [0684] 를 포함하고; 그리고
- [0685] b5) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0686] i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
- [0687] ii) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드
- [0688] 를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0689] 양상 6. 양상 1 내지 양상 4 중 어느 하나에 있어서,
- [0690] a) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이거나; 또는 b) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이고; 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0691] 양상 7. 양상 6에 있어서,
- [0692] a) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

- [0693] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및
- [0694] ii) 상기 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드
- [0695] 를 포함하고; 그리고
- [0696] b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0697] i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;
- [0698] ii) 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드; 및
- [0699] iii) Ig Fc 폴리펩타이드
- [0700] 를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0701] 양상 8. 양상 6에 있어서,
- [0702] a) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
- [0703] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및
- [0704] ii) 상기 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드
- [0705] 를 포함하고; 그리고
- [0706] b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기
- [0707] i) 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드; 및
- [0708] ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및
- [0709] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드
- [0710] 를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0711] 양상 9. 양상 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인, 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드, CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0712] 양상 10. 양상 1 내지 9 중 어느 한 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0713] 양상 11. 양상 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 적어도 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 둘은 동일하며, 선택적으로, 상기 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 일련인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0714] 양상 12. 양상 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드 중 하나 이상은 상기 IL-2 수용체에 대한 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 친화도에 비해 IL-2 수용체에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0715] 양상 13. 양상 12에 있어서, 상기 하나 이상의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는: i) H16A 치환 및 F42A 치환; 또는 ii) H16T 치환 및 F42A 치환을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0716] 양상 14. 양상 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 서로 공유적으로 연결되되, 선택적으로 상기 공유 결합은 이황화결합을 통하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0717] 양상 15. 양상 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 이황화결합은 제1 Cys과 제2 Cys 잔기 사이에 있는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0718] 양상 16. 양상 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는: i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β 2M 폴리펩타이드인, WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재

하는 Cys과 ii) 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드에서 Y84C 치환을 통해 도입된 Cys 잔기 사이에 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

- [0719] 양상 17. 양상 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β 2M 폴리펩타이드인, R12C 치환을 통해 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기와 ii) 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, A236C 치환을 통해 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기 사이에 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0720] 양상 18. 양상 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β 2M 폴리펩타이드인, WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys과 ii) 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드에서 Y84C 치환을 통해 도입된 Cys 잔기 사이에 제1 이황화결합, 및 i) R12C 치환을 통해 상기 β 2M 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기와 ii) A236C 치환을 통해 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기 사이에 제2 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0721] 양상 19. 양상 16 또는 양상 18에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 사이의 상기 링커는 GCGGS(GGGGS)_n(서열번호 33)이며, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0722] 양상 20. 양상 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프는 약 9개의 아미노산의 길이를 갖는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0723] 양상 21. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4D, 도 4E, 도 4F, 도 4G 및 도 4H에 도시된 아미노산 서열 중 하나를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0724] 양상 22. 양상 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 302 내지 310(RVPGVAPTL)(서열번호 80), 302 내지 310; V303Y(RVPGVAPTL)(서열번호 81), 126 내지 134; M127Y(RYFPNAPYL)(서열번호 82), 및 417 내지 425; W418Y(RYPSCQKKF)(서열번호 83)을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0725] 양상 23. 양상 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 HLA-A*2402 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 299에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0726] 양상 24. 양상 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하되, 에피토프는 302 내지 310(RVPGVAPTL)(서열번호 80), 302 내지 310; V303Y(RVPGVAPTL)(서열번호 81), 126 내지 134; M127Y(RYFPNAPYL)(서열번호 82), 및 417 내지 425; W418Y(RYPSCQKKF)(서열번호 83)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4G 또는 도 4H에 도시된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0727] 양상 25. 양상 1에 있어서, a) 제1 폴리펩타이드는 도 13B에 도시된 아미노산 서열을 포함하고; b) 제2 폴리펩타이드는 도 10B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0728] 양상 26. 양상 1에 있어서, a) 제1 폴리펩타이드는 도 12B에 도시된 아미노산 서열을 포함하고; b) 제2 폴리펩타이드는 도 10B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0729] 양상 27. 양상 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체를 포함하고, 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체의 상기 Ig Fc 폴리펩타이드 사이에 하나 이상의 이황화결합에 의해 공유결합된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.
- [0730] 양상 28. 양상 1 내지 27 중 어느 하나에 따른 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산.
- [0731] 양상 29. 양상 26의 핵산을 포함하는 발현 벡터.
- [0732] 양상 30. 윌름 종양-1(WT-1) 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 상기 T 세포를 양상 1 내지 27 중 어느 하나에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 WT-1 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는, 방법.

- [0733] 양상 31. 암을 갖는 환자의 치료 방법으로서, 유효량의 양상 1 내지 27 중 어느 하나에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0734] 양상 32. 양상 31에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병, 골수종, 난소암, 췌장암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 유방암, 윌름 종양, 중피종, 연조직 육종, 신경아세포종 또는 콩팥모세포종인, 방법.
- [0735] 양상 33. 양상 31 또는 32에 있어서, 1종 이상의 관문 저해제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0736] 양상 34. 양상 33에 있어서, 상기 관문 저해제는 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 알기나제, CD137, ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, CD122, PD-1, PD-L1 및 PD-L2로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드에 결합하는 항체인, 방법.
- [0737] 양상 35. 양상 34에 있어서, 상기 관문 저해제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA4에 특이적인 항체인, 방법.
- [0738] 양상 36. 양상 34 또는 양상 35에 있어서, 상기 하나 이상의 관문 저해제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, AMP-224, MPDL3280A, MDX-1105, MEDI-4736, 아렐루맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 피딜리주맙, IMP321, MGA271, BMS-986016, 릴리루맙, 우렐루맙, PF-05082566, IPH2101, MEDI-6469, CP-870,893, 모가몰리주맙, 발리루맙, 아벨루맙, 갈릭시맙, AMP-514, AUNP 12, 인독시모드, NLG-919, INCB024360, KN035 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [0739] 양상 37. 개체에서의 면역 반응 조절 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의 양상 1 내지 27 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 투여하는 단계는 에피토프-특이적 T 세포 반응 및 에피토프-비-특이적 T 세포 반응을 유도하고, 상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1인, 면역 반응 조절 방법.
- [0740] 양상 38. 면역조절 폴리펩타이드를 선택적으로 표적 T 세포에 전달하는 방법으로서, T 세포의 혼합된 집단을 양상 1 내지 27 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, T 세포의 혼합된 집단은 상기 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 상기 표적 T 세포는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 WT-1 에피토프에 특이적이며, 상기 접촉시키는 단계는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 표적 T 세포에 전달하는, 방법.
- [0741] 양상 39. 개체로부터 얻은 T 세포의 혼합된 집단에서 WT-1 에피토프에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법으로서, a) 시험관내 혼합된 T 세포 집단을 양상 1 내지 27 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(TMMP)와 접촉시키는 단계로서, 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 WT-1 에피토프를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및 b) 상기 접촉시키는 단계에 반응한 T 세포의 활성화 그리고/또는 증식을 검출하는 단계로서, 활성화된 그리고/또는 증식된 T 세포는 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 검출하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0742] **본 발명에 대한 방식**
- [0743] **실시예**
- [0744] 다음의 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시하며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하는 것으로 의도하지도 또는 이하의 실험이 모든 또는 단지 수행되는 실험이라는 것을 나타내는 것으로 의도되지도 않는다. 사용한 수(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위한 노력을 하였지만, 일부 실험 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부분은 중량부이며, 분자량은 평균분자량이고, 온도는 섭씨이며, 그리고 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다. 표준 약어, 예를 들어, bp, 염기쌍(들); kb, 킬로염기(들); pl, 피코리터(들); s 또는 sec, 초(들); 분, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로염기(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오타이드(들); i.m., 근육내(로); i.p., 복강내(로); s.c., 피하(로); 등이 사용될 수 있다.
- [0745] **실시예 1:**
- [0746] **결과**
- [0747] TMMP가 CD8⁺ T 세포의 항원-특이적 증식을 자극하는 능력을 시험하였다. TMMP는 에피토프로서: i) WT1 126 내지 134(M127Y); 또는 ii) WT1 302 내지 310(V303Y)을 포함하였다. 모든 TMMP는 A24 대립유전자 MHC 클래스 I 중쇄

를 포함하였다. TMMP는: a) i) Y84C 및 A236C 치환을 포함하는 A24:02 대립유전자의 클래스 I HLA-A 중쇄 폴리펩타이드; ii) IL2의 두 복제물(H16A; F42A) 면역조절("MOD") 폴리펩타이드; 및 iii) L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, "중쇄" 폴리펩타이드; 및 b) i) WT1 126 내지 134(M127Y) 또는 WT1 302 내지 310(V303Y) 중 하나; 및 ii) R12C 치환을 포함하는 베타-2 마이크로글로불린 폴리펩타이드를 포함하는, "경쇄" 폴리펩타이드 작제물 3975(도 13B) 또는 3977(도 12B)을 포함한다. 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드는 2개의 이황화결합에 의해 결합되었다. "중쇄"는 도 10B에 도시된 바와 같은 쇠 3425의 아미노산 서열을 포함하였다. TMMP는 각각의 IgG1 Fc 영역 사이에 형성된 이황화결합에 의해 결합된 "중쇄" 및 "경쇄" 이형이량체의 동형이량체를 포함하였다.

[0748] 인간 공여자로부터 얻은 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 10일 동안 다양한 농도(0nM, 10nM, 100nM, 300nM 또는 1000nM)에서 TMMP와 함께 시험관내에서 인큐베이션시켰다. 10일의 인큐베이션 기간 후에, 에피토프에 특이적인 세포 수를 결정하였다. 건강한 인간 공여자(Leukopak 24("L24"); Leukopak 29("L29"); Leukopak 30("L30"); 및 Leukopak 31("L31"))로부터의 PBMC로부터의 데이터를 **도 15 및 도 16**에 나타낸다.

[0749] 도 15 및 도 16에 제시한 데이터는 WT1-특이적 TMMP가 10일의 자극 배양 과정에 걸쳐 총 PBMC로부터의 WT1-특이적 T 세포의 확장을 유도할 수 있다는 것을 입증한다.

[0750] 물질 및 방법

[0751] 분리반출법 기계를 이용하여 건강한 공여자로부터의 Leukopak을 얻었다. 동일한 용적의 실온 인산염-완충 식염수(PBS)를 이용하여 Leukopak을 희석시켰다. 다음과 같이 밀도 구배 원심분리에 의해 희석시킨 leukopak로부터 PBMC를 분리시켰다: 30ml의 희석시킨 leukopak은 50ml의 원뿔형 관에서 13ml의 Ficoll-Paque로 기저를 이루었고, 브레이크 없이 날개형 회전자(swinging bucket rotor)에서 30분 동안 실온에서 400 g에서 원심분리시켰다. 단핵 세포층(림프구, 단핵구 및 혈소판)을 혈장-Ficoll 계면으로부터 수집하고, 새로운 50ml 원뿔형 관에 옮기고 나서, 300 g에서 10분 동안 실온에서 원심분리에 의해 3배 과량의 PBS로 세척하였다. 상청액의 주의 깊은 제거 후에, 세포를 재현탁시키고, 50ml의 PBS로 세척하고, 200 g에서 10분 동안 실온에서 원심분리에 의해 혈소판을 제거하였다. 세척 및 혈소판 제거 시, 얻어진 PBMC를 50ml의 관으로부터 폴링하고, PBS에서 재현탁시키고, 계수하고 나서, 300 g에서 10분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 세포 냉동 배지에서 ml당 50×10^6 개 세포의 최종 농도로 재현탁시켰다.

[0752] 인간 건강한 공여자 PBMC를 상기 기재한 바와 같이 2개의 leukopak으로부터 제조하였다. 실험일에, 실험일에, 세포를 37°C 수욕에서 해동시키고, 350×g에서 6분 동안 원심분리에 의해 따뜻한 ImmunoCult™-XF 세포 확장 배지(Stemcell Technologies)에서 세척하였다. 상청액을 제거하고, 세포를 ImmunoCult™ 배지에서 재현탁시켰다. Vi-Cell XR 자동화된 세포 계수기(Beckman-Coulter)를 이용하여 생세포 계수를 평가하였다. 배지 용적을 조절하여 세포 농도를 5×10^6 개의 세포/ml로 만들고, 2ml의 세포(10×10^6 개의 세포와 동일)를 6-웰 플레이트에서 웰마다 과중하였다. 표시된 양의 TMMP, 펩타이드(10ug/ml) 및 IL-2(50IU/ml)에 의해 또는 배지 단독에 의해 4ml 배지의 총 용적으로 PBMC를 자극하였다. 웰로부터 2ml의 배양물 상청액을 흡입하고 2ml의 신선한 배지를 첨가함으로써 제5일 및 제7일에 배지 교체에 의해 10일 동안 37°C에서, 5% CO₂로 세포를 자극하였다.

[0753] 배양 시, 세포를 채취하고, 350×g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 생세포 계수를 Vi-Cell XR 자동화 세포 계수기(Beckman-Coulter)에 의해 결정하고, 세포를 생존도 염색으로 염색하여 유세포 분석에 대해 처리하고, 적절한 WT1-펩타이드-특이적 HLA-A*24:02 사량체(MBL International) 및 CD3, CD14, CD19, CD56, CD4(Biolegend), CD8(BD Biosciences) 염색 세포에 대한 항체를 세척하고, 유세포분석으로 분석하였다.

[0754] Attune NxT 유세포 측정 기기(Invitrogen)를 이용하여 데이터 획득을 수행하였다. 획득한 데이터를 fcs 파일로 저장하고, Flowjo 소프트웨어(오리건주에 소재한 Tree Star)를 이용하여 분석하였다.

[0755] 나타낸 그래프에 항원 특이적 CD8 T 세포의 절대수를 플롯팅하여, TMMP 농도의 함수로서 항원 특이적 세포의 확장을 도시한다.

[0756] 실시예 2:

[0757] 천연 WT1 126-134 펩타이드 또는 천연 WT1 302-310 펩타이드를 제시하는 표적 세포에 대해 WT-1 특이적 T 세포의 세포용해 활성을 평가하였다. 데이터를 **도 17A 및 도 17B**에 나타낸다.

[0758] 세포를 실시예 1에 기재한 2개의 TMMP, 즉, 하기 중 하나와 접촉시킴으로써 WT-1-특이적 T 세포를 확장시켰다:

1) 작제물 3975(도 13B) 및 작제물 3425(도 10B)의 이형이량체를 포함하는 TMMP(아래에서 "WT1 126-134(M127Y) TMMP"로서 지칭함); 또는 2) 작제물 3977(도 12B) 및 작제물 3425(도 10B)의 이형이량체를 포함하는 TMMP(아래에서 "WT1 302-310(V303Y) TMMP"로서 지칭함).

[0759] **방법**

[0760] 건강한 공여자 PBMC를 재조합 인간 IL-2의 존재 하에 WT1 126-134(M127Y) 펩타이드 또는 WT1 302-310(V303Y) 펩타이드와 함께 10일 동안 프라이밍시키고, Immunocult™ 배지에서 미토마이신 C-처리 자가 PBMC의 존재 하에 WT1 126-134(M127Y) TMMP 또는 WT1 302-310(V303Y) TMMP와 함께 8일 동안 확장시켰다. WT1 126-134(M127Y) 펩타이드 또는 WT1 302-310(V303Y) 펩타이드에 특이적인 피코에리트린(PE)-표지 사량체를 이용하여 자기 비드-기반 분리에 의해 WT1-특이적 CD8⁺ T 세포를 풍부화시켰다.

[0761] 천연 WT1 126-134 펩타이드-펄싱 T2 세포 및 천연 WT1 302-310 펩타이드-펄싱 T2 세포로 각각 향하는 WT1 126-134(M127Y) 펩타이드-확장 세포 및 WT1 302-310(V303Y)-확장 세포의 세포용해 활성을 상이한 세포독성 T 림프구(CTL):표적 세포비에서 밤새 수행한 배양물에서, 확장된 WT1-특이적 세포에 의한 대조군 펩타이드-펄싱 T2 세포의 사멸에 비교하여 평가하였다. 특이적 사멸을 밤새 배양 시 천연 WT1 펩타이드로 펄싱된 살아있는 T2 세포 대 대조군의 비를 비교하는 유세포분석에 의해 평가하였다(WT1 126-134-펄싱 T2 세포에 대해서는 도 17A의 3명의 공여자에 대해 나타내고, WT1 302-310-펄싱 T2 세포에 대해서는 도 17B의 2명의 공여자에 대해 나타냄).

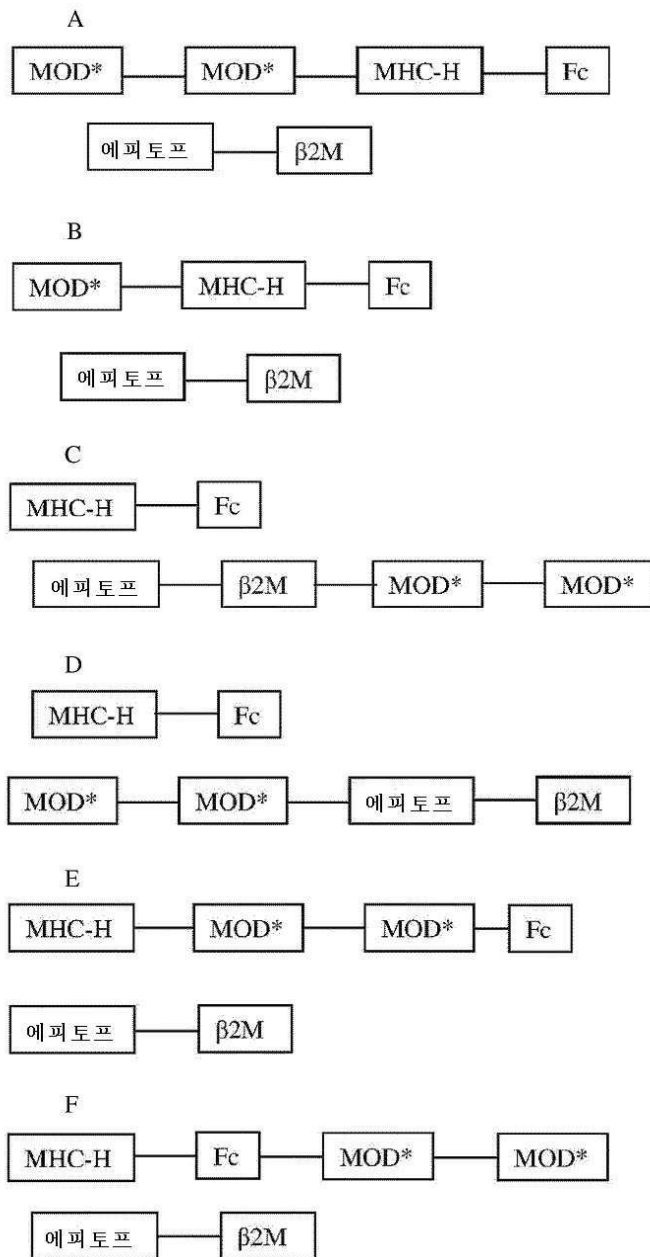
[0762] **결과**

[0763] 도 17A 및 도 17B에 나타내는 바와 같이, WT1 126-134(M127Y) TMMP 및 WT1 302-310(V303Y) TMMP에 의해 미리 프라이밍한 T 세포 레퍼토리로부터 확장된 CD8⁺ T 세포는 천연 WT1 펩타이드 126-134(RMFNPAPYL; 서열번호 249) 및 302-310(RVPGVAPTL; 서열번호 80)를 제시하는 표적 세포를 인식하고 반응할 수 있는 기능적 세포용해 살해 세포이다.

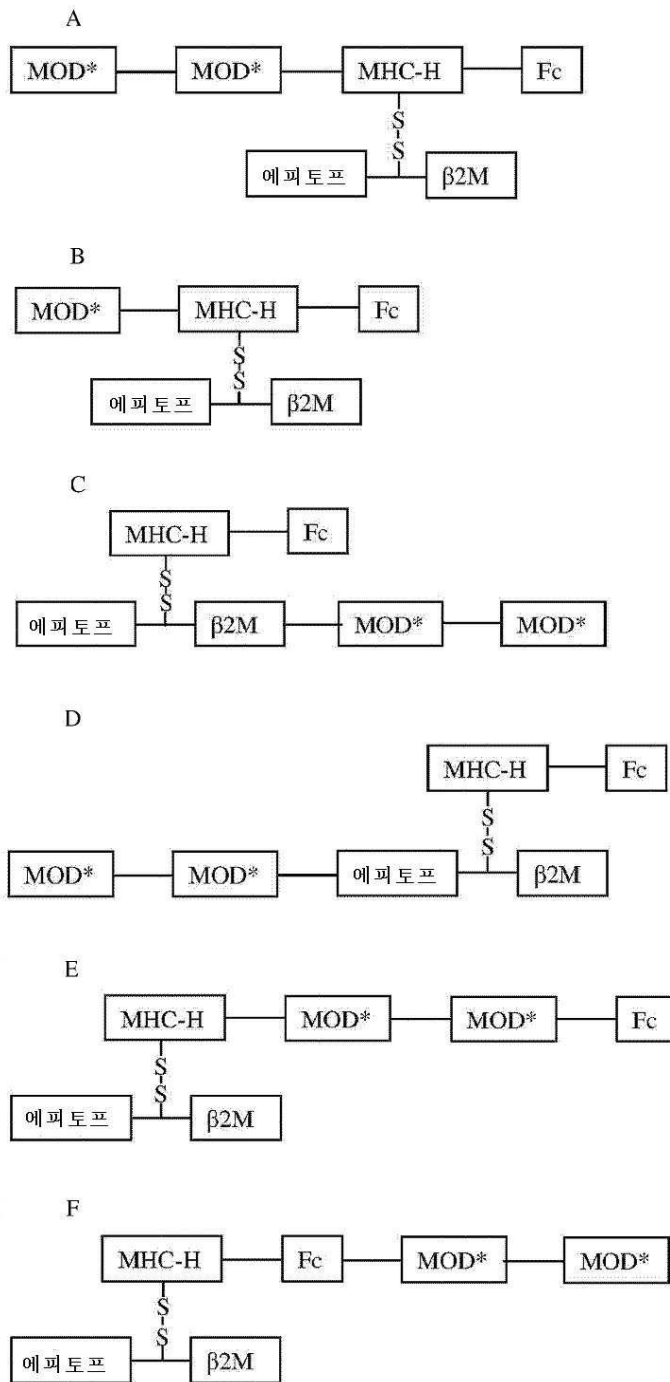
[0764] 본 발명은 이의 특정 실시형태를 참고로 하여 기재하였지만, 본 발명의 진정한 정신과 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변화가 만들어질 수 있고, 동등물이 치환될 수 있다는 것은 당업자에 의해 이해되어야 한다. 추가로, 본 발명의 목적, 정신 및 범주에 대해 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 적합화시키기 위한 다수의 변형이 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본 명세서에 첨부하는 청구범위의 범주 내인 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2



도면3ab

A

작제물 3158

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFSDAASORMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKKAHSQTDRENLRIALRAYNOSEAGSHTLOMMFGCDVGSDGR
FLRGYHOYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAOITKRKWEAAHVAEQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWORDGEDOTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWEGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMILNGIN
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMILNGINNYKN
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSG
GGGSGGGSGDKTHTCPPCPAPEAAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKV
SNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQK
SLSLSPG (서열번호 251)

HLA-A*24:02 – 이중 밀출 표시됨

(G4S)₃ 및 (G4S)₄ – 밀출 표시됨 (서열번호 71 내지 72)

IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

인간 IgG1 Fc (LALA) – 이탤릭체

B

작제물 2750

APTSSSTKKTQLQLEALLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCL
EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL
NRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMIL
NGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSG
SGGGSGGGSGSGSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFSDAASORMEPR
APWIEQEGPEYWDEETGKVKKAHSQTDRENLRIALRAYNOSEAGSHTLOMMFGCDVGSDG
RFLRGYHOYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAOITKRKWEAAHVAEOORAYLEGTCVD
GLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWORDGEDOT
QDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEAAAGGDKTH
TCPPCPAPEAAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK** (서열번호 252)

IL2(H16A; F42A) – 볼드체

(G4S)₄ 링커 – 이탤릭체 (서열번호 72)

HLA-A*2402 (Y84A; A236C) – 이중 밀출 표시됨

AAAGG 링커 – 볼드체 및 이탤릭체 (서열번호 79)

hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밀출 표시됨

도면3c

C

작제물 3159

GSHSMRYESTSVSRPGRGEPFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASORMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRALRAYNQSEAGSHTLOMMFGCDVGS DGR
FLRGYHOYAYDGGDYIALKEDLRSWTAADMAAQTKRKWEAAHVAFQORAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLORTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAETL
TWORDGEDQTDDELVETRPCGDGTFQKWA AVVVP SGEEQRYTCHVOHEGLP
KPLTLRWEAAAGGDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHIEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKS R WQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMILN
GINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK
NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLTGGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMILNGIN
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

(서열번호 253)

HLA-A*24:02 – 이중 밑줄 표시됨

인간 IgG1 Fc (LALA) – 이탤릭체

(G4S)₃ 및 (G4S)₄ – 밑줄 표시됨 (서열번호 71 내지 72)

IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면4a

A

GcnBank 3S7G_A

호모 사피엔스 **IgG1** Fc (서열번호 254)

227 aa

```

1 dkthtcppcp apellggpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevknwyvd
61 gvevhnaktk preeqynsty rvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkappa piektiskak
121 ggprepqvyt lpsrdeltk nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds
181 dgsfflyskl tvdksrwqgg nvfscsvmhe alhnhytgks lslspgk

```

GcnBank AAN76044

호모 사피엔스 **IgG2** Fc (아미노산 99-325) (서열번호 255)

227 aa

```

1 stkgpsvfpl apcsrsts taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
61 lyslssvvtv pssnfgtqty tcnvdkpsn tkvdkterk ccvecppcpa ppvagpsvfl
121 fppkpkdtlm isrtpevtcv vvdvshedpe vqfnwyvdgv evhnaktkpr eeqfnstfrv
181 vsvltvvhdq wlngkeykck vsnkglpapi ektisktkgq prepqvytlp psreemtknq
241 vsltclvkgf ypsdiavewe sngqpennyk ttpmldsdg sfflyskltv dksrwqqgnv
301 fscsvmheal hnhytgksls lspgk

```

GcnBank AAW65947

호모 사피엔스 **IgG3** Fc (아미노산 19-246) (서열번호 256)

238 aa

```

1 hkpsntkvdk rvelktplgd tthtcpcpa pellggpsvf lfppkpkdtl misrtpevtc
61 vvvdvshedp evknwyvdg vevhnaktkpr reeqynstyr vvsvltvlhq dwlngkeykc
121 kvsnkappa iektiskakg qprepqvtyl ppsrdeltkn qvsltclvkg fypsdiavew
181 esngqpenny kttppvlds dgsfflyskl tvdksrwqgn vfscsvmhea lhnhytgksl
241 slspgk

```

도면4b

B

GenBank AAA52770

호모 사피엔스 **IgD** Fc (아미노산 162-383) (서열번호 257)

222 aa

```

1 ptkapdvfpi isgcrhpkdn spvvlacit gyhptsvtvt wymgtqsqpg rtfpeiqrdd
61 syymtssqls tplqqwrqge ykcvvqhtas kskkeifrw espkaqassv ptaqpqaegs
121 lakattapat trntgrggee kkekekeeq eeretktpec pshtqplgvy lltpavqdlw
181 lrdkatftcf vvgstdldah ltwevagkvp tggveeglle rhsngsqsqh srtllprslw
241 nagtsvtctl nhpslppqrl malrepaaqa pvklslnlla ssdppeaasw llcevsqfsgp
301 pnillmwled qrevntsgfa parppppqrs ttfwawsvlr vpappspqpa tytccvshed
361 srtllnasrs levsyvtahg pmk

```

GenBank 0308221A

호모 사피엔스 **IgM** Fc (서열번호 258)

276 aa

```

1 vtstltikzs dwlgesmftc rvdhrgltfq qnassmcvdp qdtairvfai ppsfasiflt
61 kstklclvt dltybsvti swtreengav kthtnisesh pnatfsavge asicedbdws
121 gerftctvth tdlpsplkqt isrpkgvalh rpbvylppa rzzlnlresa titclvtgfs
181 padvfvewnq rgeplspqky vtsapmpcpq apgryfahsi ltvseeewnt ggtytcvvh
241 ealpnrvter tvdkstgkpt lynvslvmsd tagtcy

```

도면4cf

C

GenBank P01876

호모 사피엔스 **IgA** Fc(아미노산 120-353) (서열번호 259)

234 aa

```
1 asptspkvfp lsicstqpdg nvviacivqg ffpqepslvt wsesgggvta rnfppsqdas
61 gdlyttssql tlpqtqclag ksvtchvkhy tnpqgdvtp cpvpstptp spstptptsp
121 scchprlslh rpaledlllg seanltctlt glrdasgvtf twtpssgksa vggppperdlc
181 gcysvssvlp gcaepwnhkg tftctaaype sktpltatls ksgntfrpev hllpppseel
241 alnelvtltc largfspkdv lvrwlqgsqe lprekyltwa srqepsqgtt tfavtsilrv
301 aaedwkkgt fscmvgheal plaftqktid rlagkpthvn vsvvmaevdg tcy
```

GenBank 1F6A_B

호모 사피엔스 **IgE** Fc(아미노산 6-222) (서열번호 260)

212 aa

```
1 adpcdsnprg vsaylsrpsp fdlfirkst itclvvdlap skgtvnltws rasgkpvnh
61 trkeekqrng tltvtstlpv gtrdwieget yqcrvthphl pralmrsttk tsgpraapev
121 yafatpewpg srdkrtlacl ignfmpedis vqwlhnevql pdarhsttqp rktkgsgffv
181 fsrlevtrae weqkdeficr avheaaspsq tvqgravsvnp gk
```

GenBank P01861

호모 사피엔스 **IgG4** Fc(아미노산 100-327) (서열번호 261)

228 aa

```
1 astkgpsvfp lapcsrste staalgclvk dyfpepvtvs wnsaltsgv htpavqlss
61 glyslssvvt vpssslgtkt ytcnvdhkps ntkvdkrves kygppcpssp afeilggpsv
121 flfppkpkdt lmsrtpevt cvvvdvsqed pevqfnwyvd gvevhnahtk preeqfnsty
181 rvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsngklps siektiskak ggpreqvvt lppsgeemtk
241 nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds dgsfflysr ltvdksrwqeg
301 nvfscsvmhe alnhhytqks lslslgk
```

D

WT 인간 IgG1 Fc 서열 (서열번호 262)

DKTHTCPPCPAPE**LL**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN**STY**
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP**IE**KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEV
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

E

인간 IgG1 Fc 돌연변이체 : L234F/L235E/P331S (삼중 돌연변이체 "TM") (서열번호 263)

DKTHTCPPCPAPE**FE**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN**STY**
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP**SE**KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEV
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

F

인간 IgG1 Fc 돌연변이체 : N297A (서열번호 264)

DKTHTCPPCPAPE**LL**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ**Y**ASTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP**IE**KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEV
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면4gh

G

인간 IgG1 Fc 돌연변이체 : L234A/L235A ("LALA") (서열번호 265)

DKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN**ST**
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP**IE**KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

참기는 B0 색인에 따라 넘버링됨 (Kabat 넘버링)

H

인간 IgG1 Fc 돌연변이체: C-말단의 Lys이 없는 L234A/L235A ("LALA") (서열번호 266)

DKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN**STY**RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAP**IE**KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG

도면5

```

NP_004039.1      msrsvalavllallslglaieqrtpkiqvyvrhpaengksnflncyvsygfhpdsievdl1 60
NP_001009066.1  msrsvalavllallslglaieqrtpkiqvyvrhpaengksnflncyvsygfhpdsievdl1 60
NP_001040602.1  msrsvalavllallslglaieqrtpkiqvyvrhpaengksnflncyvsygfhpdsievdl1 60
NP_776318.1     marfvalvllgllslsgldaiqrppkiqvyvrhpaengksnflncyvsygfhpdsievdl1 60
NP_033865.2     marsvtlvflvlsltglvaidqtpkiqvyvrhpaengksnflncyvtqfhpdsievdl1 60
                **:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*
NP_004039.1      kngeriekvehdsfsfkdswsfylllyteftptekdeyacrvnhtvlsqpkivkwdrdm 119 (서열번호 267)
NP_001009066.1  kngeriekvehdsfsfkdswsfylllyteftptekdeyacrvnhtvlsqpkivkwdrdm 119 (서열번호 267)
NP_001040602.1  kngekmgvehdsfsfkdswsfylllyteftptekdeyacrvnhtvlsqprtkvkwdrdm 119 (서열번호 268)
NP_776318.1     kngekik-seqsdgsfsfkdswsfyllshaeftpnskdqyscrvkhvltleqprvkwdrdl 119 (서열번호 269)
NP033865        knqkkipkvmesdmsfsfkdswsfylahteftptetdyacrkvkshmaepktvywdrdm 119 (서열번호 270)
                **:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*

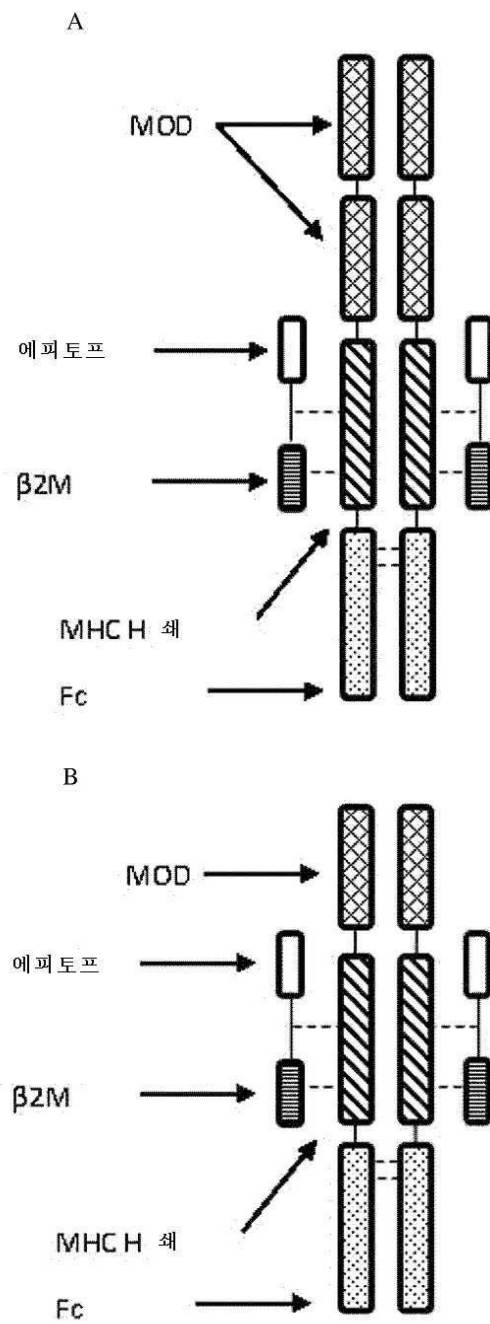
```

도면6

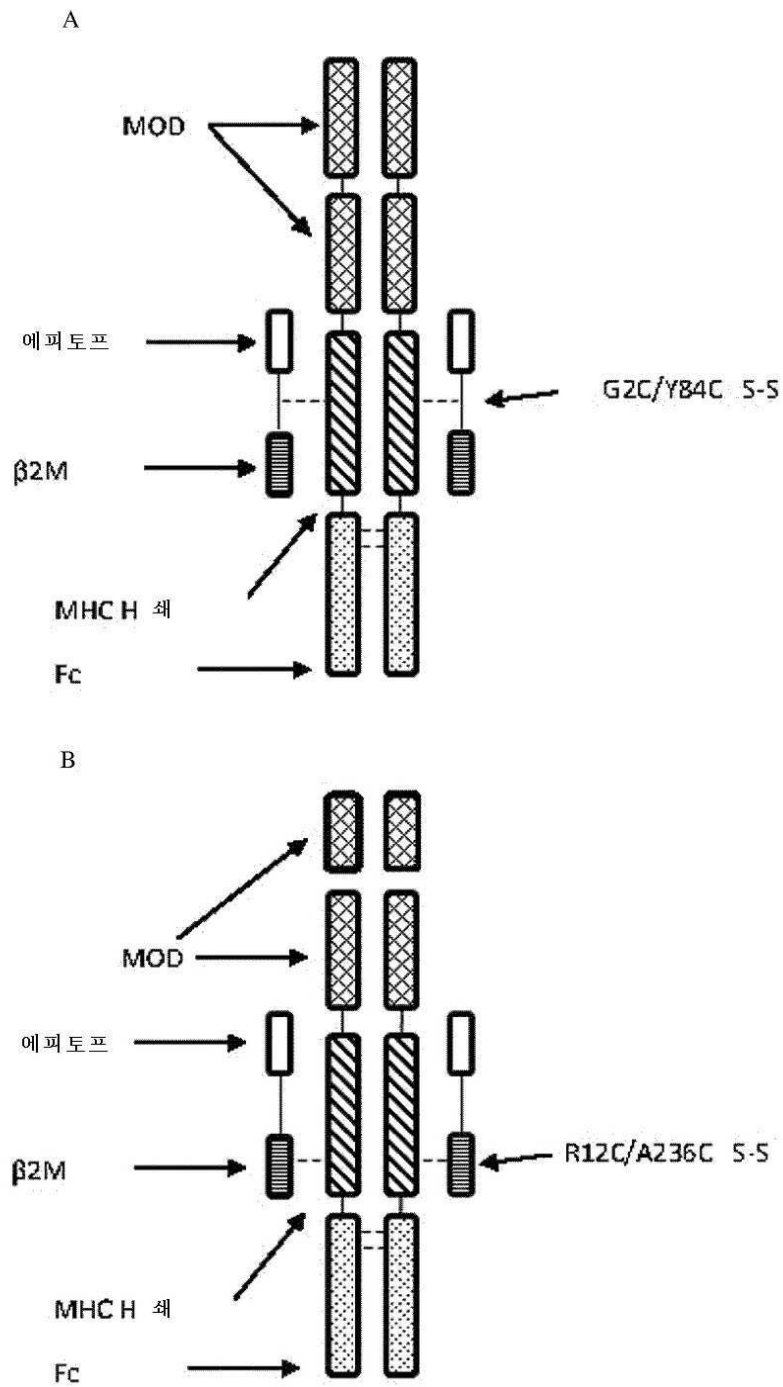
HLA-A*2402 NCBI 수탁번호 P05534.2 (서열번호 271)

1	MVMAPRTLV	LLLSGALALT	QTWA	GSHSMR	YFSTSVSRPG	RGEPRFI	IAVG	YVDDTQFVR
61	DSDAASQRME	PRAPWIEQEG	PEYWDEETGK	VKAHSQTDRE	NLRIALRYYN	QSEAGSHTLQ		
121	MMFGCDVGSD	GRFLRGYHQY	AYDGKYDIAL	KEDLRSWTAA	DMAAQITKRK	WEAAHVAEQQ		
181	RAYLEGTCVD	GLRRYLENGK	ETLQRTDPKP	THMTHHPISD	HEATLRWCAL	GFYPAEITLT		
241	WQRDGEDQIQ	DTIELVETRP	GDGTFOKWAA	VVPVSCEEQR	YTCHVQHEGL	PKPLTLRWEP		
301	SSEQTVPIVG	I IAGLVLLGA	VITGAVVAAV	MWRNRSSDRK	GGSYSQAASS	DSAQGSVDSL		
361	TACKV							

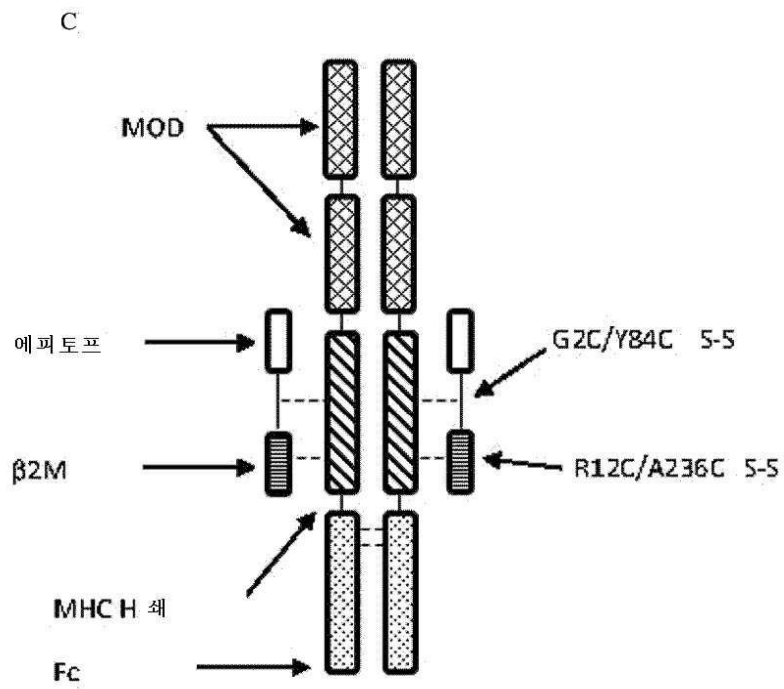
도면7



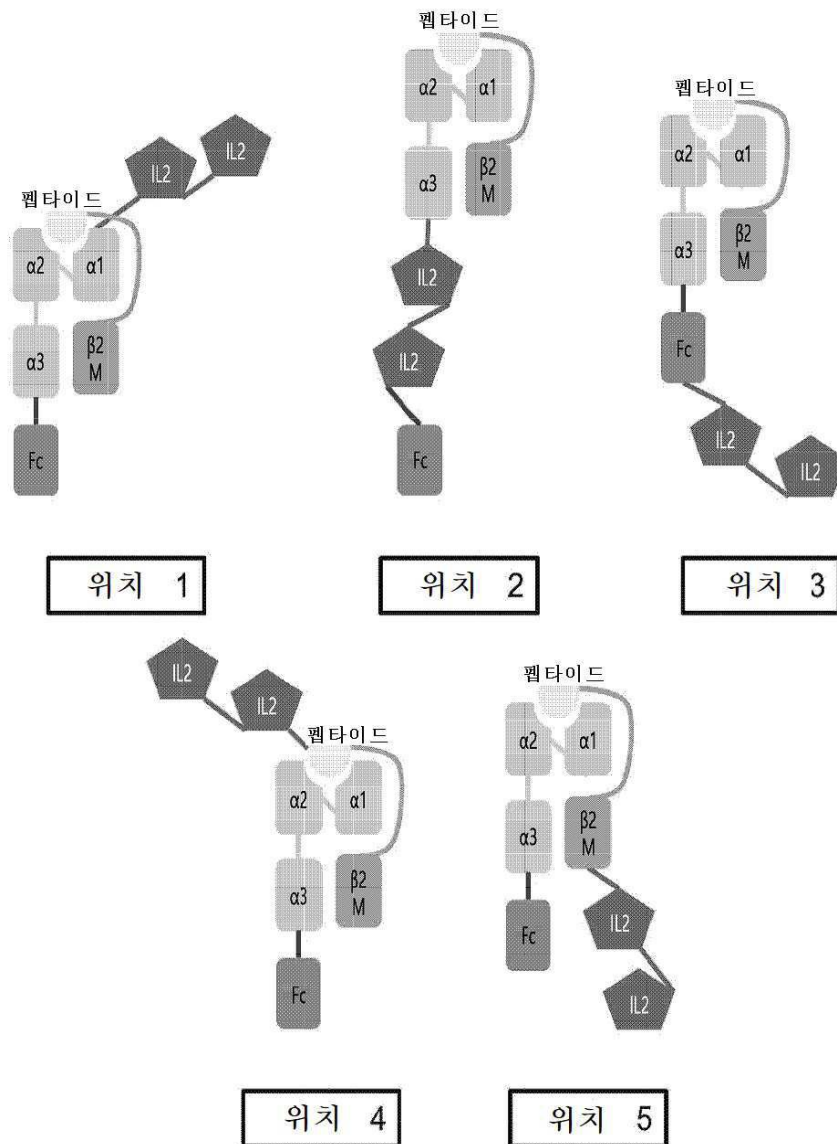
도면8ab



도면8c



도면9



도면10a

A

3592

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKAT
 ELKHLQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM
 CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSS
 STKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH
 LQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA
 DETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSGSHSMRYES
 TSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASORMEPRAPWIEQEGPEYWDEE
 TGKVKAHSQTDRENLRALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGS DGRFLRGYHQY
 AYDGKDYLKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQORAYLEGTCVDGL
 RRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGE
 DQTQDELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE
 AAAGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 301)

IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

(G4S)₄ – 밑줄 표시됨 (서열번호 72)

HLA-A*24:02 (Y84C; A236C) – 이중 밑줄 표시됨

AAAGG 링커 – 볼드체 및 이탤릭체 (서열번호 79)

hlgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄 표시됨

도면10b

B

3425

GSHSMRYFESTSVSRPGRGEPREIAVGYVDDTQFVRFDSDAASORMEPRAPWIEOE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWORDGEDOTODTELVETRPCGDGTFOKWAAVVVPSGEEQRYTCHVOHEGLP
KPLTLRWEAAGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEOYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGOPREPOVYTLPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWOOGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSAPT
SSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELK
HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSAPTSSSTK
KTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC
LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET
ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (서열번호 272)

HLA-A*24:02 (Y84C; A236C) – 이 중 밑줄 표시됨
AAAGG 링커 – 볼드체 및 이탤릭체 (서열번호 79)
hlgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄 표시됨
(G4S)₃ 및 (G4S)₄ – 밑줄 표시됨 (서열번호 71 내지 72)
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면10c

C

3196

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFSDAASORMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSOTDRENLRALRCYNOSEAGSHTLOMMFGCDVGS DGR
FLRGYHOYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQORAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLORTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWORDGEDOTQDTEL VETRPCGDGTFOKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE444GGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV D
KSRWQOGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 302)

HLA-A*24:02 (Y84C; A236C) – 이중 밑줄 표시됨
 AAAGG 링커 – 볼드체 및 이탤릭체 (서열번호 79)
 hlgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄 표시됨

도면10d

D

2764

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFSDAASORMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSOTDRENLRALRAYNOSEAGSHTLOMMFGCDVGS DGR
FLRGYHOYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQORAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLORTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWORDGEDOTQDTEL VETRPCGDGTFOKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE444GGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV D
KSRWQOGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 273)

HLA-A*24:02 (Y84A; A236C) – 이중 밑줄 표시됨
 AAAGG 링커 – 볼드체 및 이탤릭체 (서열번호 79)
 hlgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄 표시됨

도면10e

E

3593

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKAT
ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM
CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSS
STKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH
LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA
DETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSGSHSMRYFS
TSVSRPGRGEPRIAUGVYVDDTQFVRESDAASORMEPRAPWIEQEGPEYWDEE
TGKVKAHSQTDRENLRALRCYNQSEAGSHTLOMMFGCDVGS DGRFLRGYHQY
AYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQORAYLEGTCVDGL
RRYLENGKETLORTDPPKTHMTHHPISDHEATLRWALGFYPAEITLTWORDGE
DOTODTELVEPTRPAGDGTFOKWA AVVVPSGEEQRYTCHVOHEGLPKPLTLRWE
AAAGGDKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSPG (SEQ ID NO:274)

IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

(G4S)₄ – 밑줄 표시됨 (서열번호 72)

HLA-A*24:02 (Y84C; A236) – 이중 밑줄 표시됨

AAAGG 링커 – 볼드체 및 이탤릭체 (서열번호 79)

hlgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄 표시됨

도면10f

F

3426

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPREFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEOE
GPEYWDEETGKVKAHSOTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLOMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQORAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWORDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFOKWAAVVVPSGEEORYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE444GGDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSAPT
SSSTKKTQLQLEALLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELK
HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTK
KTQLQLEALLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC
LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET
ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (서열번호 275)

HLA-A*24:02 (Y84C; A236) – 이중 밑줄 표시됨
 AAAGG 링커 – 볼드체 및 이탤릭체 (서열번호 79)
 hlgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄 표시됨
 (G4S)₃ 및 (G4S)₄ – 밑줄 표시됨 (서열번호 71 내지 72)
 IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면10g

G

3179

GSHSMRYESTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASORMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGK VKAHSQTDRENLRALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGS DGR
FLRGYHOYAYDGKDYLKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQORAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLORTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWORDGEDQTQDTEL VETRPAGDGTFOKWA AVVVVPSGEEQRYTCHVOHEGLP
KPLTLRWE444GGDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 276)

HLA-A*24:02 (Y84C; A236) – 이중 밑줄 표시됨
 AAAGG 링커 – 볼드체 및 이탤릭체 (서열번호 79)
 hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄 표시됨

도면11ab

A

(서열번호 277)

RVPGVAPTLGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프: RVPGVAPTL (서열번호 80) (WT-1 302-310)
 (G4S)3 – 밑줄표시됨 (서열번호 71)
 β2M (R12C) – 이탤릭체 (볼드체 및 밑줄표시된 R12C)

B

(서열번호 278)

RVPGVAPTLGCGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프: RVPGVAPTL (서열번호 80) (WT-1 302-310)
 GCGGS(G4S)2 – 밑줄표시됨 (서열번호 35)
 β2M (R12C) – 이탤릭체 (볼드체 및 밑줄표시된 R12C)

도면11cd

C

(서열번호 279)

RVPGVAPTLGCGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDW SFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTL SQPKIVKWDRDM

에피토프 : RVPGVAPTL (서열번호 80) (WT-1 302-310)

GCGGS(G4S)₂ - 밑줄 표시됨 (서열번호 35)

β2M(R12) - 이탤릭체 (볼드체 및 밑줄 표시된 R12)

D

(서열번호 280)

RVPGVAPTLGCGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDW SFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTL SQPKIVKWDRDMGG
GGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG GGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEALLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN
RWITFCQSIISTLT

에피토프 : RVPGVAPTL (서열번호 80) (WT-1 302-310)

(GCGGS)(G4S)₂, (G4S)₃ 및 (G4S)₄ - 밑줄 표시됨 (서열번호 35, 71 및 72)

β2M(R12) - 이탤릭체

IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

도면11ef

E

(서열번호 281)

RVPGVAPTLGCGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWsfylllytftptekdeyacrVNHVTLSPKIVKWDRDMGG
GGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEALLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN
RWITFCQSIISTLT

에피토프 : RVPGVAPTL (서열번호 80) (WT-1 302-310)
(GCGGS)(G4S)₂, (G4S)₃ 및 (G4S)₄ - 밑줄 표시됨 (서열번호 35, 71 및 72)
β2M(R12C) - 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

F

(서열번호 282)

RVPGVAPTLGGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWsfylllytftptekdeyacrVNHVTLSPKIVKWDRDMGG
GGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEALLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN
RWITFCQSIISTLT

에피토프 : RVPGVAPTL (서열번호 80) (WT-1 302-310)
(G4S)₃ 및 (G4S)₄ - 밑줄 표시됨 (서열번호 71 내지 72)
β2M(R12C) - 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

도면12ac

A

(서열번호 283)

RYPGVAPTLGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프 : RYPGVAPTL (서열번호 81) (WT-1 302-310;V303Y)
(G4S)3 - 밑줄 표시됨 (서열번호 71)
β2M (R12C) - 이탤릭체 (볼드체 및 밑줄표시된 R12C)

B

3977 (서열번호 284)

RYPGVAPTLGCGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프 : RYPGVAPTL (서열번호 81) (WT-1 302-310;V303Y)
GCGGS(G4S)2 - 밑줄 표시됨 (서열번호 35)
β2M (R12C) - 이탤릭체 (볼드체 및 밑줄표시된 R12C)

C

(서열번호 285)

RYPGVAPTLGCGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프 : RYPGVAPTL (서열번호 81) (WT-1 302-310;V303Y)
GCGGS(G4S)2 - 밑줄 표시됨 (서열번호 35)
β2M (R12) - 이탤릭체 (볼드체 및 밑줄표시된 R12)

도면 12de

D

RYPGVAPTLGCGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSEFYLLYYTEFTPTTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDMGG
GGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLEELKGSE
TTFMCEYADETATIVEEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLEELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLN
RWITFCQSIISTLT (서열번호 286)

에피토프 : RYPGVAPTL (서열번호 81) (WT-1 302-310;V303Y)
(GCGGS)(G4S)₂, (G4S)₃, 및 (G4S)₄ - 밑줄 표시됨 (서열번호 35, 71 및 72)
β2M(R12) - 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

E

RYPGVAPTLGCGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSEFYLLYYTEFTPTTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDMGG
GGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLEELKGSE
TTFMCEYADETATIVEEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLEELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLN
RWITFCQSIISTLT (서열번호 287)

에피토프 : RYPGVAPTL (서열번호 81) (WT-1 302-310;V303Y)
(GCGGS)(G4S)₂, (G4S)₃, 및 (G4S)₄ - 밑줄 표시됨 (서열번호 35, 71 및 72)
β2M(R12C) - 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

도면 12f

F

RYPGVAPTLGGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSEFYLLYYTEFTPTTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDMGG
GGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLEELKGSE
TTFMCEYADETATIVEEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLEELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLN
RWITFCQSIISTLT (서열번호 288)

에피토프 : RYPGVAPTL (서열번호 81) (WT-1 302-310;V303Y)
(G4S)₃ 및 (G4S)₄ - 밑줄 표시됨 (서열번호 71 내지 72)
β2M(R12C) - 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

도면13ab

A

(서열번호 289)

RYFPNAPYLGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프 : RYFPNAPYL (서열번호 82) (WT-1 126-134; M127Y)
(G4S)₃ – 밀줄 표시됨 (서열번호 71)
β2M (R12C) – 이탤릭체 (볼드체 및 밀줄표시된 R12C)

B

3975 (서열번호 290)

RYFPNAPYLGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프 : RYFPNAPYL (서열번호 82) (WT-1 126-134; M127Y)
GCGGS(G4S)₂ – 밀줄 표시됨 (서열번호 35)
β2M (R12C) – 이탤릭체 (볼드체 및 밀줄표시된 R12C)

도면13cd

C

(서열번호 291)

RYFPNAPYLGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프 : RYFPNAPYL (서열번호 82) (WT-1 126-134; M127Y)
GCGGS(G4S)₂ – 밀줄 표시됨 (서열번호 35)
β2M (R12) – 이탤릭체 (볼드체 및 밀줄표시된 R12)

D

RYFPNAPYLGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDMGG
GGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG-GGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEALLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN
RWITFCQSIISTLT (서열번호 292)

에피토프 : RYFPNAPYL (서열번호 82) (WT-1 126-134; M127Y)
(GCGGS)(G4S)₂, (G4S)₃, 및 (G4S)₄ – 밀줄 표시됨 (서열번호 35, 71 및 72)
β2M (R12) – 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면 13ef

E

RYFPNAPYLGCGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDW¹SYFLLYYTEFTPTKDEYACRVNHVTL²SQPKIVKWD³DRDMGG
GSGSGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEA⁴LLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQC⁵LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEA⁶LLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC⁷LEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN
RWITFCQSIISTLT (서열번호 293)

에 피 토 프 : RYFPNAPYL (서열번호 82) (WT-1 126-134; M127Y)
GCGGS)(G4S)₂ (G4S)₃, 및 (G4S)₄ - 밀 줄 표시 됨 (서열번호 35, 71 및 72)
β2M (R12C) - 이 텔릭 체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

F

RYFPNAPYLGGGSGGGSGGGSGGGSGQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFTLLYTFTEPTTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDMGG
GGSGGGSGGGSGGGSGAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGAPTSSS
TKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLN
RWITFCQSIISTLT (서열번호 294)

에피토프 : RYFPNAPYL (서열번호 82) (WT-1 126-134; M127Y)
(G4S)₃ 및 (G4S)₄ - 밀출 표시됨 (서열번호 71 내지 72)
β2M (R12C) - 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

도면14ac

A

(서열번호 295)

RYPSCQKKFGGGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프 : RYPSCQKKF (서열번호 83) (WT-1 417-425; W418Y)
(G4S)3 – 밑줄 표시됨 (서열번호 71)
 β 2M(R12C) – 이탤릭체 (볼드체 및 밑줄 표시된 R12C)

B

(서열번호 296)

RYPSCQKKFGCGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프 : RYPSCQKKF (서열번호 83) (WT-1 417-425; W418Y)
GCGGS(G4S)2 – 밑줄 표시됨 (서열번호 35)
 β 2M(R12C) – 이탤릭체 (볼드체 및 밑줄 표시된 R12C)

C

(서열번호 297)

RYPSCQKKFGCGGSGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM

에피토프 : RYPSCQKKF (서열번호 83) (WT-1 417-425; W418Y)
GCGGS(G4S)2 – 밑줄 표시됨 (서열번호 35)
 β 2M(R12) – 이탤릭체 (볼드체 및 밑줄 표시된 R12)

도면 14de

D

RYSPSCQKKFGCGSGGGGSGGGGSQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSPDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSYLLYYTEFTPTKEDEYACRVNHVTLSPQPKIVKWRDMDGG
GGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLN
RWITFCQSIISTLT (서열번호 298)

에피토프 : RYPSCQKKF (서열번호 83) (WT-1 417-425; W418Y)
(GCGGS)(G4S)₂, (G4S)₃, 및 (G4S)₄ - 밀줄 표시됨 (서열번호 35, 71 및 72)
β2M(R12) - 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

E

RYPSCQKKFCGCGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSPDIEVD
LLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYTEFTPTTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDDRDMGG
GGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK
FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSS
TKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN
RWITFCOSIISTLT (서열번호 299)

에 피 토 프 : RYPSCQKKF (서열번호 83) (WT-1 417-425; W418Y)
(GCGGS)(G4S)₂, (G4S)₃, 및 (G4S)₄ - 밀줄 표시됨 (서열번호 35, 71 및 72)
β2M(R12C) - 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

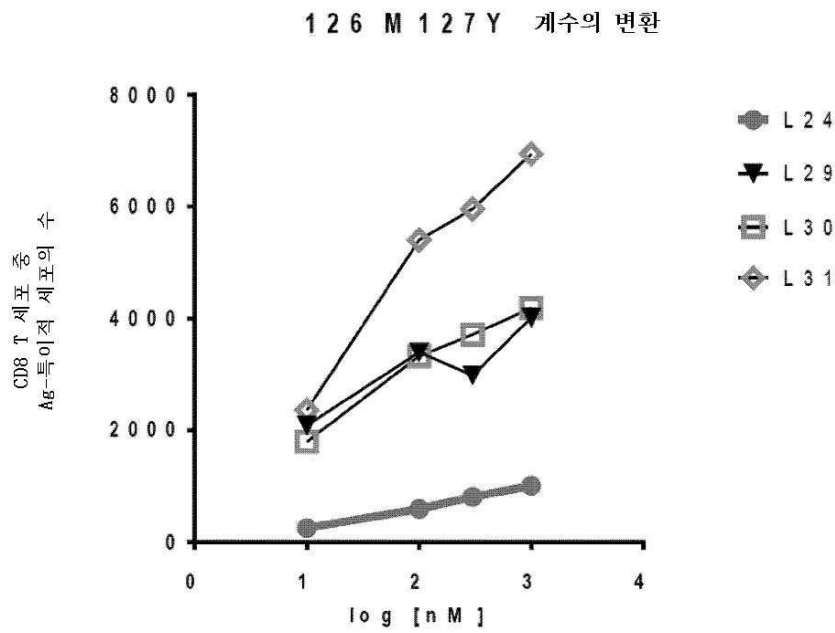
도면 14f

F

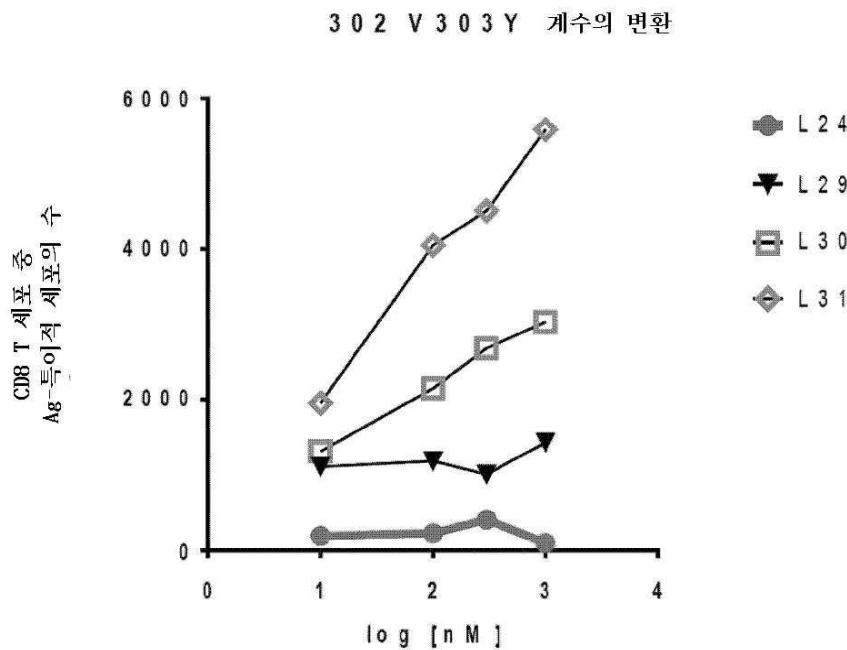
RYPS C Q K K F G G G G S G G G G S G G G G S J Q R T P K I Q V Y S C H P A E N G K S N F L N C Y V S G F H P S D I E V D
L L K N G E R I E K V E H S D L S F S K D W S F Y L L Y T E F T P T E K D E Y A C R V N H V T L S Q P K I V K W D R D M G G
G G S G G G S G G G G S A P T S S S T K K T Q L Q L E A L L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T A K
F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E
T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F C Q S I I S T L T G G G G S G G G S G G G G S G G G G S A P T S S S
T K K T Q L Q L E A L L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T A K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E
E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N
R W I T F C Q S I I S T L T (서열번호 300)

에피토프: RYPSCQKKF (서열번호 83) (WT-1 417-425; W418Y)
(G4S)₃ 및 (G4S)₄ - 밀줄 표시됨 (서열번호 71 내지 72)
β2M(R12C) - 이델릭체
IL-2 (H16A; F42A) - 볼드체

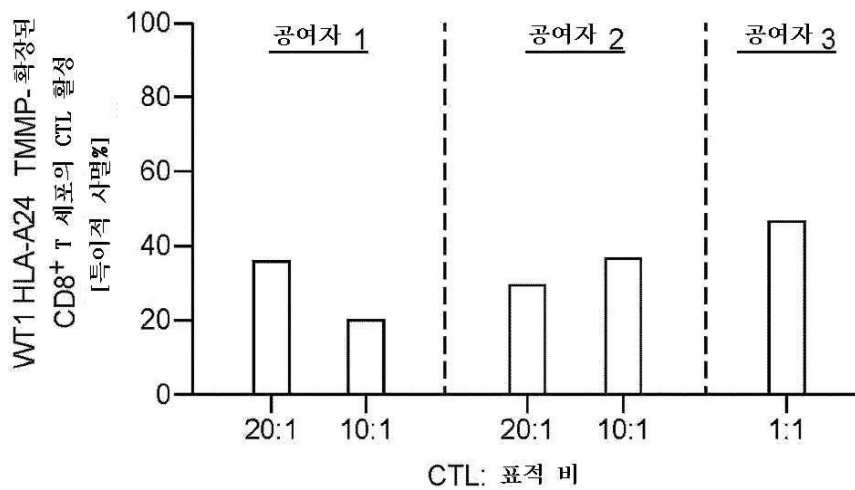
도면15



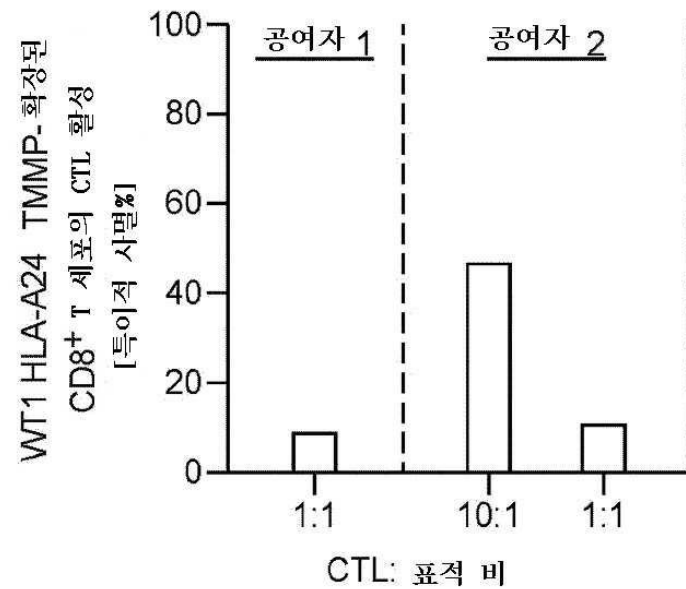
도면16



도면17a



도면17b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> LG CHEM. LTD.

<120> MULTIMERIC T-CELL MODULATORY POLYPEPTIDES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> WO/2021/230638

<140> PCT/KR2021/005913

<141> 2021-05-11

<150> US 63/023,840

<151> 2020-05-12

<150> US 63/041,506

<151> 2020-06-19

<160> 302

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 245

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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 Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile Cys Leu Thr
225 230 235 240
Leu Ser Pro Ser Thr
245

<210> 2
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

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 Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile

210 215

<210> 3

<211> 268

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> wild-type PD-1 polypeptide

<400> 3

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

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

 245 250 255
 Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
 260 265
 <210> 4
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30
 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

 35 40 45
 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80
 Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95
 Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110
 Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140
 Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160
 Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175
 Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190
 Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205
 <210> 5
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> wild-type CD28 amino acid sequence
 <400> 5
 Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
 1 5 10 15
 Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
 20 25 30
 Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser
 35 40 45
 Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu
 50 55 60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser

65 70 75 80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr

85 90 95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys

100 105 110

Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser

115 120 125

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro

130 135 140

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly

145 150 155 160

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile

165 170 175

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met

180 185 190

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro

195 200 205

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

210 215 220

<210> 6

<211> 123

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> wild-type CD28 amino acid sequence

<400> 6

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr

20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Trp Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu

35 40 45
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly
50 55 60
Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
65 70 75 80
Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn
85 90 95

Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr
100 105 110
Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
115 120

<210> 7

<211> 101

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> wild-type CD28 amino acid sequence

<400> 7

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

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

<210> 8

<211> 224

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 9

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 10

<211> 254

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> wild-type 4-1BBL amino acid sequence

<400> 10

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro

1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val

20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe

35 40 45

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

50 55 60
 Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp

 65 70 75 80
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

 85 90 95
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

 100 105 110
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

 115 120 125
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

 130 135 140
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

 165 170 175
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

 180 185 190
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

 195 200 205
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

 245 250

 <210> 11
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400
 > 11
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 12

<211> 175

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu

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

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
50 55 60
Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80
Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
85 90 95
Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
100 105 110
Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
115 120 125
Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
130 135 140
His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
145 150 155 160
Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170 175
<210> 13
<211> 167
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13
Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15
Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
20 25 30
Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
35 40 45
Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
50 55 60
Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80

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

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
145 150 155 160
Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala
165

<210> 14

<211> 255

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> wild-type 4-1BB amino acid sequence

<400> 14

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

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
35 40 45
Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
50 55 60
Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser
65 70 75 80
Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly
85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
100 105 110

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

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

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
 225 230 235 240
 Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 245 250 255

<210> 15

<211> 133

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> wild-type IL-2 amino acid sequence

<400> 15

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> 16
<211> 251
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 16
Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15
Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30
Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45
Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser
50 55 60
Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
65 70 75 80
Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95
Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110
Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125

Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu

130

135

140

Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln

145

150

155

160

Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu

165

170

175

Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys

180

185

190

Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr

195

200

205

Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Val Ala Val Ala Gly

210

215

220

Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp

225

230

235

240

Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile

245

250

<210> 17

<211> 524

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

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

1

5

10

15

Ile Ser Cys Val Trp Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys

20

25

30

Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu

35

40

45

Leu Leu Pro Val Ser Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly

50

55

60

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

65

70

75

80

Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln Asp
85 90 95

Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln
100 105 110

Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser
115 120 125

Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr
130 135 140

Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys
145 150 155 160

Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln
165 170 175

Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr
180 185 190

Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala
195 200 205

Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu
210 215 220

Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys
225 230 235 240

Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro
245 250 255

Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp
260 265 270

Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro
275 280 285

Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp
290 295 300

Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala
305 310 315 320

Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly

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

 385 390 395 400
 Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr
 405 410 415
 Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu
 420 425 430
 Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro
 435 440 445
 Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu

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

 515 520
 <210> 18
 <211> 347
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18
 Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala
 1 5 10 15

Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr
 20 25 30
 Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met
 35 40 45

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

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

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

 Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys
 245 250 255
 Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys

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

Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu
 305 310 315 320
 Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp
 325 330 335
 Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
 340 345

<210> 19
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (9)..(9)
 <223> X is phenylalanine, tyrosine, serine, or threonine

<220><221> SITE
 <222> (44)..(44)
 <223> X is lysine or arginine
 <220><221> SITE
 <222> (62)..(62)
 <223> X is glutamine, glycine, glutamic acid, or arginine
 <220><221> SITE
 <222> (63)..(63)
 <223> X is asparagine or glutamic acid
 <220><221> SITE
 <222> (65)..(65)
 <223> X is arginine or glycine
 <220><221> SITE
 <222> (66)..(66)

<223> X is asparagine or lysine

<220><221> SITE

<222> (67)..(67)

<223> X is methionine or valine

<220><221> SITE

<222> (70)..(70)

<223> X is histidine or glutamine

<220><221> SITE

<222> (73)..(73)

<223> X is threonine or isoleucine

<220><221> SITE

<222> (74)..(74)

<223> X is aspartic acid or histidine

<220><221> SITE

<222> (76)..(76)

<223> X is alanine, valine, or glutamic acid

<220><221> SITE

<222> (77)..(77)

<223> X is asparagine or aspartic acid

<220><221> SITE

<222> (79)..(79)

<223> X is glycine or arginine

<220><221> SITE

<222> (80)..(80)

<223> X is threonine or arginine

<220>

><221> SITE

<222> (81)..(81)

<223> X is leucine or alanine

<220><221> SITE

<222> (82)..(82)

<223> X is arginine or leucine

<220><221> SITE

<222> (83)..(83)

<223> X is glycine or arginine
 <220><221> SITE
 <222> (90)..(90)
 <223> X is alanine or aspartic acid
 <220><221> SITE
 <222> (95)..(95)
 <223> X is isoleucine, leucine, or valine
 <220><221> SITE
 <222> (97)..(97)
 <223> X is isoleucine, arginine, or methionine
 <220><221> SITE
 <222> (99)..(99)
 <223> X is phenylalanine or tyrosine

 <220><221> SITE
 <222> (105)..(105)
 <223> X is serine or proline
 <220><221> SITE
 <222> (107)..(107)
 <223> X is tryptophan or glycine
 <220><221> SITE
 <222> (114)..(114)
 <223> X is arginine, histidine, or glutamine
 <220><221> SITE
 <222> (116)..(116)
 <223> X is aspartic acid or tyrosine
 <220><221> SITE
 <222> (127)..(127)
 <223> X is asparagine or lysine
 <220><221> SITE
 <222> (142)..(142)
 <223> X is threonine or isoleucine
 <220><221> SITE
 <222> (144)..(144)

<223> X is lysine or glutamine
 <220><221> SITE
 <222> (145)..(145)
 <223> X is arginine or histidine
 <220><221> SITE
 <222> (149)..(149)
 <223> X is alanine or threonine
 <220><221> SITE
 <222> (150)..(150)
 <223> X is alanine or valine
 <220><221> SITE
 <222> (151)..(151)
 <223> X is histidine or arginine
 <220><221> SITE
 <222> (156)..(156)
 <223> X is arginine, leucine, glutamine, or tryptophan
 <220><221> SITE
 <222> (158)..(158)
 <223> X is valine or alanine
 <220>
 ><221> SITE
 <222> (161)..(161)
 <223> X is aspartic acid or glutamic acid
 <220><221> SITE
 <222> (163)..(163)
 <223> X is arginine or threonine
 <220><221> SITE
 <222> (166)..(166)
 <223> X is aspartic acid or glutamic acid
 <220><221> SITE
 <222> (167)..(167)
 <223> X is tryptophan or glycine
 <220><221> SITE
 <222> (184)..(184)
 <223> X is proline or alanine

<220><221> SITE

<222> (193)..(193)

<223> X is proline or alanine

<220><221> SITE

<222> (194)..(194)

<223>

> X is valine or isoleucine

<220><221> SITE

<222> (207)..(207)

<223> X is serine or glycine

<220><221> SITE

<222> (246)..(246)

<223> X is alanine or serine

<220><221> SITE

<222> (253)..(253)

<223> X is glutamine or glutamic acid

<220><221> SITE

<222> (276)..(276)

<223> X is proline or leucine

<400> 19

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Xaa Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Xaa Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Xaa Xaa Thr

50 55 60

Xaa Xaa Xaa Lys Ala Xaa Ser Gln Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Leu Xaa Xaa

65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Xaa Gly Ser His Thr Xaa Gln

85 90 95

Xaa Met Xaa Gly Cys Asp Val Gly Xaa Asp Xaa Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110
 Tyr Xaa Gln Xaa Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Xaa Glu
 115 120 125
 Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Xaa Thr Xaa
 130 135 140
 Xaa Lys Trp Glu Xaa Xaa Xaa Glu Ala Glu Gln Xaa Arg Xaa Tyr Leu

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

 210 215 220
 Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
 225 230 235 240
 Phe Gln Lys Trp Ala Xaa Val Val Val Pro Ser Gly Xaa Glu Gln Arg
 245 250 255
 Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
 260 265 270
 Arg Trp Glu Xaa
 275
 <210> 20

 <211> 341
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20
 Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
 1 5 10 15
 Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
 20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
 35 40 45
 Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
 50 55 60
 Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
 65 70 75 80
 Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
 85 90 95
 Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
 100 105 110
 Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
 115 120 125
 Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
 130 135 140
 Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
 165 170 175
 Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
 180 185 190
 Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
 195 200 205
 Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
 210 215 220
 Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
 225 230 235 240
 Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
 245 250 255
 Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
 260 265 270
 Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Ile

275 280 285
Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala
290 295 300
Ala Val Met Trp Arg Arg Asn Ser Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr

305 310 315 320
Ser Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu
325 330 335
Thr Ala Cys Lys Val

340

<210> 21

<211> 275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45
Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr

50 55 60
Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95
Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 22

<211> 275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr

50 55 60

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

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

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

 Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
 260 265 270
 Arg Trp Glu
 275
 <210> 23
 <211> 275
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45
Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60
Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80
Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95
Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140
Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160
Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175
Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190
Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205
Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
 245 250 255
 Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
 260 265 270
 Arg Trp Glu
 275
 <210> 24
 <211> 275
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

 Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

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

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

Arg Trp Glu

275

<210> 25

<211> 275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

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

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

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140
Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160
Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175
Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190
Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205
Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu
275
<210> 26
<211> 275
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 26
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20					25					30						
Phe	Val	Arg	Phe	Asp	Ser	Asp	Ala	Ala	Ser	Gln	Arg	Met	Glu	Pro	Arg	
35					40					45						
Ala	Pro	Trp	Ile	Glu	Gln	Glu	Gly	Pro	Glu	Tyr	Trp	Asp	Glu	Glu	Thr	
50					55					60						
Gly	Lys	Val	Lys	Ala	His	Ser	Gln	Thr	Asp	Arg	Glu	Asn	Leu	Arg	Ile	
65					70					75					80	
Ala	Leu	Arg	Cys	Tyr	Asn	Gln	Ser	Glu	Ala	Gly	Ser	His	Thr	Leu	Gln	
85					90					95						
Met	Met	Phe	Gly	Cys	Asp	Val	Gly	Ser	Asp	Gly	Arg	Phe	Leu	Arg	Gly	
100					105					110						
Tyr	His	Gln	Tyr	Ala	Tyr	Asp	Gly	Lys	Asp	Tyr	Ile	Ala	Leu	Lys	Glu	
115					120					125						
Asp	Leu	Arg	Ser	Trp	Thr	Ala	Ala	Asp	Met	Ala	Ala	Gln	Ile	Thr	Lys	
130					135					140						
Arg	Lys	Trp	Glu	Ala	Ala	His	Val	Ala	Glu	Gln	Gln	Arg	Ala	Tyr	Leu	
145					150					155					160	
Glu	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly	Leu	Arg	Arg	Tyr	Leu	Glu	Asn	Gly	Lys	
165					170					175						
Glu	Thr	Leu	Gln	Arg	Thr	Asp	Pro	Pro	Lys	Thr	His	Met	Thr	His	His	
180					185					190						
Pro	Ile	Ser	Asp	His	Glu	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Trp	Ala	Leu	Gly	Phe	
195					200					205						
Tyr	Pro	Ala	Glu	Ile	Thr	Leu	Thr	Trp	Gln	Arg	Asp	Gly	Glu	Asp	Gln	
210					215					220						
Thr	Gln	Asp	Thr	Glu	Leu	Val	Glu	Thr	Arg	Pro	Cys	Gly	Asp	Gly	Thr	
225					230					235					240	
Phe	Gln	Lys	Trp	Ala	Ala	Val	Val	Val	Pro	Ser	Gly	Glu	Glu	Gln	Arg	
245					250					255						
Tyr	Thr	Cys	His	Val	Gln	His	Glu	Gly	Leu	Pro	Lys	Pro	Leu	Thr	Leu	
260					265					270						

Arg Trp Glu

275

<210> 27

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (79)..(83)

<223> Any one or all of amino acids 79 to 83 can either be present or absent, and each amino acid may include any naturally occurring amino acid

<220><221> DISULFID

<222> (84)..(139)

<220><221> SITE

<222> (85)..(89)

<223> Any one or all of amino acids 85 to 89 can either be present or absent, and each amino acid may include any naturally occurring amino acid

<220><221> SITE

<222> (134)..(138)

<223> Any one or all of amino acids 134 to 138 can either be present or

absent, and each amino acid may include any naturally occurring amino acid

<220><221> SITE

<222> (140)..(144)

<223> Any one or all of amino acids 140 to 144 can either be present or absent, and each amino acid may include any naturally occurring amino acid

<220><221> SITE

<222> (231)..(235)

<223> Any one or all of amino acids 231 to 235 can either be present or absent, and each amino acid may include any naturally occurring

amino acid

<220>

<221> DISULFID

<222> (236)..(236)

<223> The residue at position 236 forms a disulfide bond with the
beta2M polypeptide cysteine at position 12

<220><221> SITE

<222> (237)..(241)

<223> Any one or all of amino acids 237 to 241 can either be present or
absent, and each amino acid may include any naturally occurring
amino acid

<400> 27

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Xaa Xaa

65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Gly Ser His Thr Val Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

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

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

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 28

<400> 28

000

<210> 29

<400> 29

000

<210> 30

<400> 30

000

<210> 31

<211> 99

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> B2M polypeptide

<400> 31

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15

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

<210> 32

<211> 99

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> B2M polypeptide

<400> 32

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

<210> 33
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> REPEAT
 <222> (6)..(10)
 <223> The residues at positions 6 to 10 repeat n times, where n is an

integer ranging from 1 to 10

<400> 33
 Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

<210> 34

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 34

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
 20

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 35

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 36

Gly Cys Gly Gly Ser

1 5

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 37

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 38

<211> 25

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 38

Gly Cys 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> 39

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 39

Gly Cys 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> 40

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 40

Gly Cys 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> 41

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 41

Gly Cys 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> 42

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> synthetic sequence

<400> 42

Gly Cys 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> 43

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 43

Gly Cys 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> 44

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 44

Gly Cys 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> 45

<211> 5

<212> PRT

<213>

Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 45

Cys Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> REPEAT

<222> (6)..(10)

<223> The sequence repeats n times, where n is an integer ranging from
1 to 10

<400> 46

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><

223> synthetic sequence

<400> 47

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 48

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 48

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 49

Cys 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> 50

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 50

Cys 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> 51

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 51

Cys 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> 52

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 52

Cys 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> 53

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 53

Cys 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> 54

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 54

Cys 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> 55

<211> 50

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 55

Cys 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> 56

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 56

Cys 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> 57

<211> 223

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

35 40 45

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

115 120 125

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

195 200 205

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

210 215 220

<210> 58

<211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> REPEAT
 <222> (1)..(5)
 <223> The sequence repeats n times, where n is an integer of at least

one

<400> 58
 Gly Ser Gly Gly Ser
 1 5

<210> 59
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> REPEAT
 <222> (1)..(4)
 <223> The sequence repeats n times, where n is an integer of at least

one

<400> 59
 Gly Gly Gly Ser
 1

<210> 60
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 60
 Gly Gly Ser Gly
 1

<210> 61
 <211> 5

<

212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 61
 Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5
 <210> 62
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 62
 Gly Ser Gly Ser Gly
 1 5
 <210> 63
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 63
 Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5
 <210> 64
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223>
 > synthetic sequence
 <400> 64
 Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5
 <210> 65
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence

<400> 65

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(5)

<223> The sequence repeats n times, where n is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10

<400> 66

Gly Ser Ser Ser Ser

1 5

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 67

Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser

20

<210> 68

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 68

Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser

20

25

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 69

Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

<210> 70

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 70

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

10

<210> 71

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 71

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

10

15

<210> 72

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 72

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> 73

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 73

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> 74

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 74

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> 75

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 75

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> 76

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 76

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> 77

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 77

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> 78

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 78

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> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 79

Ala Ala Ala Gly Gly

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><

223> synthetic sequence

<400> 80

Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu

1 5

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 81

Arg Tyr Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu

1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 82

Arg Tyr Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 83

Arg Tyr Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 84

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 85

His Pro Val Gly Glu Ala Asp Tyr Phe

1 5

<210> 86

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (8)..(8)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala. In some cases, X is Arg.

<400> 86

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Xaa 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 Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile
210 215
<210> 87
<211> 219

<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> SITE
<222> (36)..(36)
<223> where X is any amino acid other than Ile. In some cases, X is Asp
<400> 87
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 Xaa 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 Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile

210 215

<210> 88

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (54)..(54)

<223> X is any amino acid other than Glu. In some cases, X is Arg

<400> 88

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 Xaa 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 Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile
 210 215

<210> 89

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (19)..(19)

<223> X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala

<400> 89

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

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

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

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

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

<210> 90

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (63)..(63)

<223> X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala

<400> 90

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

 20 25 30
 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Xaa Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

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

145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 91

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (67)..(67)

<223> X is any amino acid other than Ile. In some cases, X is Ala

<400> 91

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30
 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45

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

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

 Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190
 Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205

 <210> 92
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (86)..(86)
 <223> X is any amino acid other than Lys. In some cases, X is Ala
 <400> 92

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Xaa Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 93

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (157)..(157)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 93

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Xaa Asp Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 94

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (158)..(158)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<400> 94

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Xaa Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195

200

205

<210> 95

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (25)..(25)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 95

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1

5

10

15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Xaa Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20

25

30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35

40

45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50

55

60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65

70

75

80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85

90

95

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

100

105

110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115

120

125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130

135

140

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

145

150

155

160

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

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

<210> 96

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (31)..(31)

<223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala

<400> 96

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Xaa Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

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

165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 97

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (33)..(33)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 97

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Xaa Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140
 Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160
 Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175
 Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190

 Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205
 <210> 98
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (38)..(38)
 <223> X is any amino acid other than Met. In some cases, X is Ala
 <400> 98
 Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

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

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

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

<210> 99

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (39)..(39)

<223> X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala

<400> 99

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

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

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

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 100

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (49)..(49)

<223> X is any amino acid other than Ile. In some cases, X is Ala

<400> 100

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

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

35 40 45
Xaa Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

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

65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 101

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (53)..(53)

<223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala

<400> 101

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Xaa Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 102

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (60)..(60)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<400> 102

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Xaa Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 103

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (108)..(108)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<400> 103

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Xaa Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 104
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (156)..(156)
 <223> X is any amino acid other than Ser. In some cases, X is Ala
 <400> 104

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Xaa Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190
 Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205
 <210> 105
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (111)..(111)
 <223> X is any amino acid other than Pro. In some cases, X is Ala

<400> 105
 Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30
 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45
 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

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

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140
 Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 106

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (61)..(61)

<223> X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala

<400> 106

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95
Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140
 Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

 145 150 155 160
 Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

 165 170 175
 Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

 180 185 190
 Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

 195 200 205
 Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

 210 215 220
 <210> 107
 <211> 224
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (66)..(66)
 <223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala
 <400> 107

 Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
 1 5 10 15
 Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

 20 25 30

 Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

 35 40 45
 Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

 50 55 60
 Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
 65 70 75 80
 Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85

90

95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100

105

110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115

120

125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130

135

140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145

150

155

160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165

170

175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180

185

190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195

200

205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210

215

220

<210> 108

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (70)..(70)

<223> X is any amino acid other than Trp. In some cases, X is Ala

<400> 108

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1

5

10

15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20

25

30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

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

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

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

<210> 109

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (91)..(91)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala

<400> 109

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

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

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

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
 180 185 190
 Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220

<210> 110

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (61)..(61)

<223> where X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala

<400> 110

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 111

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (66)..(66)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<400> 111

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 112

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (70)..(70)

<223> X is any amino acid other than Trp. In some cases, X is Ala

<400> 112

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Xaa Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 113

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (91)..(91)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala

<400> 113

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 114

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (41)..(41)

<223> X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala

<400> 114

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Xaa Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 115

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (41)..(41)

<223> X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala

<400> 115

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Xaa Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 116

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (35)..(35)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 116

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Xaa Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 117

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (35)..(35)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 117

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Xaa Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 118

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (33)..(33)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<400> 118

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Xaa Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

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

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

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

210 215 220
 <210> 119
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (33)..(33)
 <223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala
 <400> 119

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
 1 5 10 15
 Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
 20 25 30

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

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
 100 105 110

<210> 120

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (72)..(72)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 120

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
 1 5 10 15
 Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
 20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
 35 40 45
 Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
 50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Xaa Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160
Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 121

 $\langle 211 \rangle$ 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

 $\langle 220 \rangle \langle 221 \rangle$ SITE
$$\langle 222 \rangle \quad (72) \dots (72)$$

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 121

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Xaa Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 122

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (59)..(59)

<223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala

<400> 122

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Xaa Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

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

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

210 215 220
<210> 123
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> SITE
<222> (59)..(59)
<223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala
<400> 123

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

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

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 124

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (61)..(61)

<223> X is any amino acid other than Asn, In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (91)..(91)

<223> X is any amino acid other than His, In some cases, X is Ala

<400> 124

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

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

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

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
 210 215 220

<210> 125

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (61)..(61)

<223> X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala.

<220><221> SITE

<222> (91)..(91)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala.

<400> 125

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
 20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80
Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 126

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (66)..(66)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala.

<220><221> SITE

<222> (91)..(91)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala.

<400> 126

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

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

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 127

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (66)..(66)

<223> X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (91)..(91)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala

<400> 127

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 128

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (61)..(61)

<223> X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala.

<220><221> SITE

<222> (66)..(66)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala.

<220><221> SITE

<222> (91)..(91)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala.

<400> 128

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45
 Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
 50 55 60
 Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

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

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

195 200 205
 Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 129

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (61)..(61)

<223> X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (66)..(66)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (91)..(91)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala

<400> 129

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 130

<211> 174

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> SITE

<222> (47)..(47)

<223> X is any amino acid other than Lys. In some cases, X is Ala

<400> 130

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Xaa Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 131

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (147)..(147)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 131

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 35 40 45
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 50 55 60
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 65 70 75 80
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Xaa Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 132

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (11)..(11)

<223> X is any amino acid other than Met. In some cases, X is Ala

<400> 132

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Xaa Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 20 25 30

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

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

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

145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 133

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (12)..(12)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<400> 133

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Xaa Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 50 55 60
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 65 70 75 80

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

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 134

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (14)..(14)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 134

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Xaa Leu Val

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

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 135

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (15)..(15)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 135

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Xaa Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 136

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (16)..(16)

<223> X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala

<400> 136

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Xaa

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

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

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

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

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

<210> 137

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (18)..(18)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 137

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 138

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (19)..(19)

<223> X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala

<400> 138

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

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

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

165 170
<210> 139
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> SITE
<222> (20)..(20)
<223> X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala
<400> 139

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Xaa Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 140

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (21)..(21)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 140

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Xaa Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 141

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (22)..(22)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 141

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Xaa Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 142

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (23)..(23)

<223> X is any amino acid other than Ile. In some cases, X is Ala

<400> 142

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170
<210> 143
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> SITE
<222> (24)..(24)
<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<400> 143
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Xaa Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 144

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (25)..(25)

<223> X is any amino acid other than Gly. In some cases, X is Ala

<400> 144

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

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 145

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (26)..(26)

<223> X is any amino acid other than Pro. In some cases, X is Ala

<400> 145

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Xaa Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 146

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (27)..(27)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 146

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Xaa Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

165 170
 <210> 147
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (28)..(28)
 <223> X is any amino acid other than Ser. In some cases, X is Ala
 <400> 147

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Xaa Trp Tyr Ser Asp
 20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 35 40 45
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 50 55 60
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 65 70 75 80
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 148

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (29)..(29)

<223> X is any amino acid other than Trp. In some cases, X is Ala

<400> 148

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Xaa Tyr Ser Asp

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

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170
 <210> 149
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (30)..(30)
 <223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala
 <400> 149
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15

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

 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 150

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (31)..(31)

<223> X is any amino acid other than Ser. In some cases, X is Ala

<400> 150

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 151

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (32)..(32)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<400> 151

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Xaa

20

25

30

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

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 152

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (33)..(33)

<223> X is any amino acid other than Pro. In some cases, X is Ala

<400> 152

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

Xaa Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170
 <210> 153
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (34)..(34)
 <223> X is any amino acid other than Gly. In some cases, X is Ala
 <400> 153
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 20 25 30
 Pro Xaa Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 35 40 45

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

 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 154

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (35)..(35)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 154

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

 35 40 45
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 50 55 60
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 65 70 75 80
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 155

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

$$\langle 222 \rangle \quad (37) \dots (37)$$

<223> X is any amino acid other than Gly. In some cases, X is Ala

<400> 155

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Xaa Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145	150	155	160												
Thr	Pro	Glu	Ile	Pro	Ala	Gly	Leu	Pro	Ser	Pro	Arg	Ser	Glu		
				165				170							
<210>	156														
<211>	174														
<212>	PRT														
<213>	Artificial sequence														
<220><223>	synthetic sequence														
<220><221>	SITE														
<222>	(38)..(38)														
<223>	X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala														
<400>	156														
Pro	Ala	Gly	Leu	Leu	Asp	Leu	Arg	Gln	Gly	Met	Phe	Ala	Gln	Leu	Val
1			5					10					15		
Ala	Gln	Asn	Val	Leu	Leu	Ile	Asp	Gly	Pro	Leu	Ser	Trp	Tyr	Ser	Asp
			20					25					30		
Pro	Gly	Leu	Ala	Gly	Xaa	Ser	Leu	Thr	Gly	Gly	Leu	Ser	Tyr	Lys	Glu
			35					40					45		
Asp	Thr	Lys	Glu	Leu	Val	Val	Ala	Lys	Ala	Gly	Val	Tyr	Tyr	Val	Phe
			50					55					60		
Phe	Gln	Leu	Glu	Leu	Arg	Arg	Val	Val	Ala	Gly	Glu	Gly	Ser	Gly	Ser
65					70					75				80	
Val	Ser	Leu	Ala	Leu	His	Leu	Gln	Pro	Leu	Arg	Ser	Ala	Ala	Gly	Ala
					85					90				95	
Ala	Ala	Leu	Ala	Leu	Thr	Val	Asp	Leu	Pro	Pro	Ala	Ser	Ser	Glu	Ala
			100						105					110	
Arg	Asn	Ser	Ala	Phe	Gly	Phe	Gln	Gly	Arg	Leu	Leu	His	Leu	Ser	Ala
			115						120					125	
Gly	Gln	Arg	Leu	Gly	Val	His	Leu	His	Thr	Glu	Ala	Arg	Ala	Arg	His
			130						135					140	
Ala	Trp	Gln	Leu	Thr	Gln	Gly	Ala	Thr	Val	Leu	Gly	Leu	Phe	Arg	Val

145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170
 <210> 157
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (39)..(39)
 <223> X is any amino acid other than Ser. In some cases, X is Ala
 <400> 157
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15

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

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

 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 158

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (40)..(40)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 158

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Xaa Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 159

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (41)..(41)

<223> X is any amino acid other than Thr. In some cases, X is Ala

<400> 159

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Xaa Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 160

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Gly. In some cases, X is Ala

<400> 160

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Xaa Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 161

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (43)..(43)

<223> X is any amino acid other than Gly. In some cases, X is Ala

<400> 161

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Xaa Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 162

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (44)..(44)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 162

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Xaa Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 163

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (45)..(45)

<223> X is any amino acid other than Ser. In some cases, X is Ala

<400> 163

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Xaa Tyr Lys Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 164

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (46)..(46)

<223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala

<400> 164

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 165

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (48)..(48)

<223> X is any amino acid other than Glu. In some cases, X is Ala

<400> 165

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Xaa

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 166

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (49)..(49)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<400> 166

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45
Xaa Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 167

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (50)..(50)

<223> X is any amino acid other than Thr. In some cases, X is Ala

<400> 167

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Xaa Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 168

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (51)..(51)

<223> X is any amino acid other than Lys. In some cases, X is Ala

<400> 168

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Xaa Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 169

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (52)..(52)

<223> X is any amino acid other than Glu. In some cases, X is Ala

<400> 169

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Xaa Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 170

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (64)..(64)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<400> 170

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Xaa

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 171

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (65)..(65)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<400> 171

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Xaa Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 172

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (66)..(66)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 172

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 173

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (67)..(67)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 173

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 174

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (68)..(68)

<223> X is any amino acid other than Glu. In some cases, X is Ala

<400> 174

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

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

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 175

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (69)..(69)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 175

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 176

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (70)..(70)

<223> X is any amino acid other than Arg. In some cases, X is Ala

<400> 176

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Xaa Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170
<210> 177

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (71)..(71)

<223> X is any amino acid other than Arg. In some cases, X is Ala

<400> 177

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Xaa Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 178

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (72)..(72)

<223> X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala

<400> 178

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 179

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (73)..(73)

<223> X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala

<400> 179

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 35 40 45
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 50 55 60
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Xaa Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 65 70 75 80
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95

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

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 180

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (75)..(75)

<223> X is any amino acid other than Gly. In some cases, X is Ala

<400> 180

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 20 25 30

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

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

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

145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 181

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (76)..(76)

<223> X is any amino acid other than Glu. In some cases, X is Ala

<400> 181

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Xaa Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 182

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (77)..(77)

<223> X is any amino acid other than Gly. In some cases, X is Ala

<400> 182

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Xaa Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 183

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (78)..(78)

<223> X is any amino acid other than Ser. In some cases, X is Ala

<400> 183

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 184

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (104)..(104)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<400> 184

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

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

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Xaa Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

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

<210> 185

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (105)..(105)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 185

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe	Gln	Leu	Glu	Leu	Arg	Arg	Val	Val	Ala	Gly	Glu	Gly	Ser	Gly	Ser
65					70					75					80
Val	Ser	Leu	Ala	Leu	His	Leu	Gln	Pro	Leu	Arg	Ser	Ala	Ala	Gly	Ala
					85					90					95
Ala	Ala	Leu	Ala	Leu	Thr	Val	Asp	Xaa	Pro	Pro	Ala	Ser	Ser	Glu	Ala
					100					105					110

Arg	Asn	Ser	Ala	Phe	Gly	Phe	Gln	Gly	Arg	Leu	Leu	His	Leu	Ser	Ala
115					120					125					
Gly	Gln	Arg	Leu	Gly	Val	His	Leu	His	Thr	Glu	Ala	Arg	Ala	Arg	His
130				135					140						
Ala	Trp	Gln	Leu	Thr	Gln	Gly	Ala	Thr	Val	Leu	Gly	Leu	Phe	Arg	Val
145			150					155						160	
Thr	Pro	Glu	Ile	Pro	Ala	Gly	Leu	Pro	Ser	Pro	Arg	Ser	Glu		
165								170							

<210> 186

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

 $\langle 222 \rangle \quad (106) \dots (106)$

<223> X is any amino acid other than Pro. In some cases, X is Ala

<400> 186

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

35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Xaa Pro Ala Ser Ser Glu Ala

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

165 170
<210> 187
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> SITE
<222> (109)..(109)
<223> X is any amino acid other than Ser. In some cases, X is Ala
<400> 187

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Xaa Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 188

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (110)..(110)

<223> X is any amino acid other than Ser. In some cases, X is Ala

<400> 188

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Xaa Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 189

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (111)..(111)

<223> X is any amino acid other than Glu. In some cases, X is Ala

<400> 189

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Xaa Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 190

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (113)..(113)

<223> X is any amino acid other than Arg. In some cases, X is Ala

<400> 190

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Xaa Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170
<210> 191
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> SITE
<222> (114)..(114)
<223> X is any amino acid other than Asn. In some cases, X is Ala

<400> 191
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Xaa Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 192

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (115)..(115)

<223> X is any amino acid other than Ser. In some cases, X is Ala

<400> 192

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

100 105 110
Arg Asn Xaa Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 193

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (117)..(117)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<400> 193

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Xaa Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 194

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (130)..(130)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 194

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Xaa Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170
 <210> 195
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (131)..(131)
 <223> X is any amino acid other than Arg. In some cases, X is Ala
 <400> 195

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

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Xaa Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 196

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (132)..(132)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 196

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

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

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
 Gly Gln Arg Xaa Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170
 <210> 197
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (133)..(133)
 <223> X is any amino acid other than Gly. In some cases, X is Ala
 <400> 197
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15

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

 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125

Gly Gln Arg Leu Xaa Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 198

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (134)..(134)

<223> X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala

<400> 198

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Xaa His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 199

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (135)..(135)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala

<400> 199

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

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

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val Xaa Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 200

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (136)..(136)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 200

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

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

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Xaa His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170
<210> 201
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence
<220><221> SITE
<222> (137)..(137)
<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala
<400> 201
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

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

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu Xaa Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 202

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (138)..(138)

<223> X is any amino acid other than Thr. In some cases, X is Ala

<400> 202

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

 35 40 45
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 50 55 60
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 65 70 75 80
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Xaa Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 203

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (139)..(139)

<223> X is any amino acid other than Glu. In some cases, X is Ala

<400> 203

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Xaa Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145	150	155	160												
Thr	Pro	Glu	Ile	Pro	Ala	Gly	Leu	Pro	Ser	Pro	Arg	Ser	Glu		
				165				170							
<210>	204														
<211>	174														
<212>	PRT														
<213>	Artificial sequence														
<220><223>	synthetic sequence														
<220><221>	SITE														
<222>	(141)..(141)														
<223>	X is any amino acid other than Arg. In some cases, X is Ala														
<400>	204														
Pro	Ala	Gly	Leu	Leu	Asp	Leu	Arg	Gln	Gly	Met	Phe	Ala	Gln	Leu	Val
1				5					10					15	
Ala	Gln	Asn	Val	Leu	Leu	Ile	Asp	Gly	Pro	Leu	Ser	Trp	Tyr	Ser	Asp
				20				25					30		
Pro	Gly	Leu	Ala	Gly	Val	Ser	Leu	Thr	Gly	Gly	Leu	Ser	Tyr	Lys	Glu
				35				40					45		
Asp	Thr	Lys	Glu	Leu	Val	Val	Ala	Lys	Ala	Gly	Val	Tyr	Tyr	Val	Phe
				50				55					60		
Phe	Gln	Leu	Glu	Leu	Arg	Arg	Val	Val	Ala	Gly	Glu	Gly	Ser	Gly	Ser
65					70					75				80	
Val	Ser	Leu	Ala	Leu	His	Leu	Gln	Pro	Leu	Arg	Ser	Ala	Ala	Gly	Ala
				85					90					95	
Ala	Ala	Leu	Ala	Leu	Thr	Val	Asp	Leu	Pro	Pro	Ala	Ser	Ser	Glu	Ala
				100					105					110	
Arg	Asn	Ser	Ala	Phe	Gly	Phe	Gln	Gly	Arg	Leu	Leu	His	Leu	Ser	Ala
				115					120					125	
Gly	Gln	Arg	Leu	Gly	Val	His	Leu	His	Thr	Glu	Ala	Xaa	Ala	Arg	His
				130					135					140	
Ala	Trp	Gln	Leu	Thr	Gln	Gly	Ala	Thr	Val	Leu	Gly	Leu	Phe	Arg	Val

145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170
 <210> 205
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (143)..(143)
 <223> X is any amino acid other than Arg. In some cases, X is Ala
 <400> 205
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15

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

 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Xaa His
 130 135 140

 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 206

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (144)..(144)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala

<400> 206

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg Xaa

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 207

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (146)..(146)

<223> X is any amino acid other than Trp. In some cases, X is Ala

<400> 207

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Xaa Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 208

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (148)..(148)

<223> X is any amino acid other than Leu. In some cases, X is Ala

<400> 208

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Xaa Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 209

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (149)..(149)

<223> X is any amino acid other than Thr. In some cases, X is Ala

<400> 209

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Xaa Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 210

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (150)..(150)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 210

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Xaa Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 211

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (151)..(151)

<223> X is any amino acid other than Gly. In some cases, X is Ala

<400> 211

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Xaa Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 212

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (153)..(153)

<223> X is any amino acid other than Thr. In some cases, X is Ala

<400> 212

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Xaa Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 213

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (154)..(154)

<223> X is any amino acid other than Val. In some cases, X is Ala

<400> 213

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Xaa Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 214

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala. In some cases, X is Met. In some cases, X is Pro. In some cases, X

is Ser. In some cases, X is Thr. In some cases, X is Trp. In some cases, X is Tyr. In some cases, X is Val. In some cases, X is His

<400> 214

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 Xaa 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> 215

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (20)..(20)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<400> 215

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa 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> 216

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (15)..(15)

<223> X is any amino acid other than Glu. In some cases, X is Ala

<400> 216

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Xaa 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> 217

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (16)..(16)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala. In
 some cases, X is Thr. In some cases, X is Asn. In some cases, X
 is Cys. In some cases, X is Gln. In some cases, X is Met. In some

cases, X is Val. In some cases, X is Trp

<400> 217

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
 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> 218

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (16)..(16)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala. In some cases, X is Arg. In some cases, X is Asn. In some cases, X is Asp. In some cases, X is Cys. In some cases, X is Glu, Gln, Gly, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr, Trp or Val

<400> 218

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
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> 219

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (45)..(45)

<223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala

<400> 219

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 Xaa 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> 220

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (126)..(126)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 220

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 Xaa Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 221

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (16)..(16)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala. In
some cases, X is Thr.

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<400> 221

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa

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 Xaa 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> 222

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (20)..(20)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala.

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala.

<400> 222

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa 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> 223
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (15)..(15)
 <223> X is any amino acid other than Glu. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE
 <222> (20)..(20)
 <223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala
 <220><221> SITE
 <222> (42)..(42)
 <223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala
 <400> 223

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Xaa His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa 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> 224

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (16)..(16)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (20)..(20)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<400> 224

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa 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> 225

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (20)..(20)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (126)..(126)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 225

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa 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 Xaa Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 226

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (20)..(20)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (45)..(45)

<223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala

<400> 226

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa 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> 227

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (16)..(16)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (20)..(20)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (45)..(45)

<223

> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala

<400> 227

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa 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> 228

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (20)..(20)

<223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (45)..(45)

<223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (126)..(126)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 228

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa 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 Xaa Ser Ile
 115 120 125
 Ile Ser Thr Leu Thr
 130
 <210> 229
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> SITE
 <222> (16)..(16)
 <223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala
 <220><221> SITE
 <222> (20)..(20)
 <223> X is any amino acid other than Asp. In some cases, X is Ala
 <220><221> SITE

 <222> (42)..(42)
 <223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala
 <220><221> SITE
 <222> (45)..(45)
 <223> X is any amino acid other than Tyr. In some cases, X is Ala
 <220><221> SITE
 <222> (126)..(126)
 <223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala
 <400> 229
 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa

1 5 10 15
Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa 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 Xaa Ser Ile

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 230

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (16)..(16)

<223> X is any amino acid other than His. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (42)..(42)

<223> X is any amino acid other than Phe. In some cases, X is Ala

<220><221> SITE

<222> (126)..(126)

<223> X is any amino acid other than Gln. In some cases, X is Ala

<400> 230

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
 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 Xaa 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 Xaa Ser Ile
 115 120 125
 Ile Ser Thr Leu Thr
 130

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 231

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 232

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 232

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 233

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 233

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 234

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 234

His His His His His

1 5

<210> 235

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 235

His His His His His His

1 5

<210> 236

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 236

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

<210> 237

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 237

Arg Tyr Ile Arg Ser

1 5

<210> 238

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 238

Phe His His Thr

1

<210> 239

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 239

Trp Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Cys Cys Arg Glu Cys Cys Ala Arg

1 5 10 15

Ala

<210> 240

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(5)

<223> The sequence repeats n times, where n is an integer from 1 to 10
(e.g., where n is 2, 3, or 4)

<400> 240

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 241

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 242

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu

1 5

<210> 243

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 243

Cys His Tyr Ser Glu Leu

1 5

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 244

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro

1 5

<210> 245

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 245

Glu Asn Leu Tyr Thr Gln Ser

1 5

<210> 246

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 246

Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 247

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 247

Leu Val Pro Arg

1

<210> 248

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 248

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

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 249

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 249

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 250

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> SITE

<222> (4)..(4)

<223> X is any amino acid other than proline

<400> 250

Val Pro Gly Xaa Gly

1 5

<210> 251

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 251

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20

25

30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
 35 40 45

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

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

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

 Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
 245 250 255
 Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
 260 265 270
 Arg Trp Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275 280 285
 Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
 290 295 300

 Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn
 305 310 315 320
 Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met
 325 330 335
 Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu
 340 345 350
 Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe
 355 360 365

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

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

 Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
 500 505 510
 Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
 515 520 525

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
530 535 540
Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
545 550 555 560

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
565 570 575
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
580 585 590
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
595 600 605
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
610 615 620

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
625 630 635 640
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
645 650 655
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
660 665 670
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
675 680 685

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
690 695 700
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
705 710 715 720
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
725 730 735
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
740 745 750

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
755 760 765
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

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

Gly

<210> 252

<211> 813

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 252

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
 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 Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

145 150 155 160
 Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
 165 170 175

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

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

 Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg
 305 310 315 320
 Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
 325 330 335
 Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu
 340 345 350
 Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu
 355 360 365

 Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu
 370 375 380
 Arg Ile Ala Leu Arg Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
 385 390 395 400

Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu
 405 410 415
 Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
 420 425 430

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

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

 Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
 565 570 575
 Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
 580 585 590
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 595 600 605
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 610 615 620

 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 625 630 635 640
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

645 650 655
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 660 665 670
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 675 680 685

 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 690 695 700
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 705 710 715 720
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 725 730 735
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 740 745 750

 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 755 760 765
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 770 775 780
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 785 790 795 800
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 805 810

 <210> 253

 <211> 807
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 253

 Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
 1 5 10 15
 Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
 20 25 30
 Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45
 Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr

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

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

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

 245 250 255
 Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
 260 265 270
 Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 290 295 300
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

 305 310 315 320
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 325 330 335
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 340 345 350
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 355 360 365
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

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

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

 500 505 510
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
 515 520 525
 Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

530 535 540
 Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
 545 550 555 560
 Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

 565 570 575
 Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
 580 585 590
 Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
 595 600 605
 Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
 610 615 620
 Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

 625 630 635 640
 Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
 645 650 655
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 660 665 670
 Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
 675 680 685
 Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn

 690 695 700
 Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met
 705 710 715 720
 Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu
 725 730 735
 Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe
 740 745 750
 His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu

 755 760 765
 Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
 770 775 780

Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
 785 790 795 800
 Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 805

<210> 254

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

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

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

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

180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 255

<211> 325

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

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

1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

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

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

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

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 256

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Leu Lys Thr

1 5 10 15

Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

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

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

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

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

<210> 257

<211> 383

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Pro Thr Lys Ala Pro Asp Val Phe Pro Ile Ile Ser Gly Cys Arg His
1 5 10 15

Pro Lys Asp Asn Ser Pro Val Val Leu Ala Cys Leu Ile Thr Gly Tyr
20 25 30

His Pro Thr Ser Val Thr Val Thr Trp Tyr Met Gly Thr Gln Ser Gln
35 40 45

Pro Gln Arg Thr Phe Pro Glu Ile Gln Arg Arg Asp Ser Tyr Tyr Met
50 55 60

Thr Ser Ser Gln Leu Ser Thr Pro Leu Gln Gln Trp Arg Gln Gly Glu
65 70 75 80

Tyr Lys Cys Val Val Gln His Thr Ala Ser Lys Ser Lys Lys Glu Ile
85 90 95

Phe Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr
100 105 110

Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro
115 120 125

Ala Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu
130 135 140

Lys Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys
145 150 155 160

Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val
165 170 175

Gln Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val
180 185 190

Gly Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys
195 200 205

Val Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn
210 215 220

Gly Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp

225 230 235 240
 Asn Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro
 245 250 255
 Pro Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val
 260 265 270

 Lys Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala
 275 280 285
 Ser Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu
 290 295 300
 Leu Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala
 305 310 315 320
 Pro Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Arg Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp
 325 330 335

 Ser Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr
 340 345 350
 Thr Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser
 355 360 365
 Arg Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His Gly Pro Met Lys
 370 375 380

 <210> 258
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 258

 Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glx Ser Asp Trp Leu Gly Glu Ser

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

Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asx Ser Val Thr Ile

65 70 75 80

Ser Trp Thr Arg Glu Glu Asn Gly Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile

85 90 95

Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser

100 105 110

Ile Cys Glu Asp Asx Asp Trp Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val

115 120 125

Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro

130 135 140

Lys Gly Val Ala Leu His Arg Pro Asx Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala

145 150 155 160

Arg Glx Glx Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val

165 170 175

Thr Gly Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Glu Trp Met Gln Arg Gly

180 185 190

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

195 200 205

Pro Gln Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser

210 215 220

Glu Glu Glu Trp Asn Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Cys Val Val Ala His

225 230 235 240

Glu Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr

245 250 255

Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala

260 265 270

Gly Thr Cys Tyr

275

<210> 259

<211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

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

1 5 10 15

Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe

20 25 30

Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Gly Val

35 40 45

Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr

50 55 60

Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly

65 70 75 80

Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp

85 90 95

Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro

100 105 110

Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg Leu Ser

115 120 125

Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn

130 135 140

Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Val Thr Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr

195 200 205

Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn

210 215 220

Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu

225 230 235 240

Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser

245 250 255

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

260 265 270

Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly

275 280 285

Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp

290 295 300

Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu

305 310 315 320

Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro

325 330 335

Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys

340 345 350

Tyr

<210> 260

<211> 222

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Leu Val Val Asp Leu Ala Pro Ser Lys Gly Thr Val Asn Leu Thr

35 40 45

Trp Ser Arg Ala Ser Gly Lys Pro Val Asn His Ser Thr Arg Lys Glu

50 55 60

Glu Lys Gln Arg Asn Gly Thr Leu Thr Val Thr Ser Thr Leu Pro Val

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

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

 195 200 205
 Ser Gln Thr Val Gln Arg Ala Val Ser Val Asn Pro Gly Lys
 210 215 220
 <210> 261
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 261
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

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

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

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

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 262
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 262
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15

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

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

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 263

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

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

165

170

175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180

185

190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195

200

205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210

215

220

Pro Gly Lys

225

<210> 264

<211>

227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50

55

60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225
 <210> 265
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 265
 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

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

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225
 <210> 266
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 266
 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 267
<211> 119
<212> PRT
<213> Unknown
<220><223> Homo sapiens or Pan troglodytes
<400> 267
Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15
Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30
His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser
35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50

55

60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65

70

75

80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp

85

90

95

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

100

105

110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 268

<211> 119

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 268

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1

5

10

15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20

25

30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35

40

45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50

55

60

Lys Met Gly Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65

70

75

80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Asn Glu Lys Asp

85

90

95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gly Pro Arg Thr

100

105

110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 269

<211> 118

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 269

Met Ala Arg Phe Val Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Leu Asp Ala Ile Gln Arg Pro Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20 25 30

His Pro Pro Glu Asp Gly Lys Pro Asn Tyr Leu Asn Cys Tyr Val Tyr

35 40 45

Gly Phe His Pro Pro Gln Ile Glu Ile Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50 55 60

Lys Ile Lys Ser Glu Gln Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser

65 70 75 80

Phe Tyr Leu Leu Ser His Ala Glu Phe Thr Pro Asn Ser Lys Asp Gln

85 90 95

Tyr Ser Cys Arg Val Lys His Val Thr Leu Glu Gln Pro Arg Ile Val

100 105 110

Lys Trp Asp Arg Asp Leu

115

<210> 270

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 270

Met Ala Arg Ser Val Thr Leu Val Phe Leu Val Leu Val Ser Leu Thr

1 5 10 15

Gly Leu Tyr Ala Ile Gln Lys Thr Pro Gln Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20 25 30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Ile Leu Asn Cys Tyr Val Thr

35 40 45

Gln Phe His Pro Pro His Ile Glu Ile Gln Met Leu Lys Asn Gly Lys

50

55

60

Lys Ile Pro Lys Val Glu Met Ser Asp Met Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65

70

75

80

Ser Phe Tyr Ile Leu Ala His Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Thr Asp

85

90

95

Thr Tyr Ala Cys Arg Val Lys His Ala Ser Met Ala Glu Pro Lys Thr

100

105

110

Val Tyr Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 271

<211> 365

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

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

1

5

10

15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20

25

30

Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln

85

90

95

Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser

100

105

110

Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly

115

120

125

Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160

Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val
165 170 175

Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu
180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Met Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro
290 295 300

Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala
305 310 315 320

Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Asn Ser
325 330 335

Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser
340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val
355 360 365

<210> 272

<211> 807

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 272

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr

50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220
 Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
 225 230 235 240
 Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
 245 250 255

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

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

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

 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 450 455 460

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

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

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

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

 Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met

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

Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
 770 775 780
 Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
 785 790 795 800
 Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 805

<210> 273

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 273

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

100	105	110
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu		
115	120	125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys		
130	135	140
Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu		
145	150	155
Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys		
165	170	175
Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His		
180	185	190
Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe		
195	200	205
Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln		
210	215	220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr		
225	230	235
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg		
245	250	255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu		
260	265	270
Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
275	280	285
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
290	295	300
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
305	310	315
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
325	330	335
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
340	345	350

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

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 405 410 415
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 420 425 430
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 435 440 445
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 450 455 460

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

<210> 274

<211> 812

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 274

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

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 Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

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

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

 260 265 270
 Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
 275 280 285
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

290 295 300
 Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg
 305 310 315 320
 Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp

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

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

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

 515 520 525
 Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp
 530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu
 545 550 555 560
 Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
 565 570 575
 Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
 580 585 590
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 595 600 605
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 610 615 620
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 625 630 635 640
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 645 650 655
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 660 665 670
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 675 680 685
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 690 695 700
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 705 710 715 720
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 725 730 735
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 740 745 750
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 755 760 765
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 770 775 780
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

785	790					795					800				
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly															
805					810										
<210>	275														
<211>	807														
<212>	PRT														
<213>	Artificial sequence														
<220><223>	synthetic sequence														
<400>	275														
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly															
1	5				10					15					
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln															
20				25					30						
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg															
35				40					45						
Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr															
50				55					60						
Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile															
65	70				75					80					
Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln															
85				90					95						
Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly															
100				105					110						
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu															
115				120					125						
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys															
130				135					140						
Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu															
145	150				155					160					
Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys															
165				170					175						
Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His Hi															

180	185	190
Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe		
195	200	205
Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln		
210	215	220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr		
225	230	235
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg		
245	250	255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu		
260	265	270
Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
275	280	285
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
290	295	300
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
305	310	315
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
325	330	335
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
340	345	350
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
355	360	365
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
370	375	380
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
385	390	395
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu		
405	410	415
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
420	425	430

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 435 440 445
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 450 455 460

 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 465 470 475 480
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 485 490 495
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 500 505 510
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
 515 520 525

 Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
 530 535 540
 Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
 545 550 555 560
 Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
 565 570 575
 Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
 580 585 590

 Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
 595 600 605
 Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
 610 615 620
 Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
 625 630 635 640
 Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
 645 650 655

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 660 665 670
 Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu

675 680 685
 Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn
 690 695 700
 Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met
 705 710 715 720

Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu
 725 730 735
 Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe
 740 745 750
 His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu
 755 760 765
 Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
 770 775 780

Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
 785 790 795 800
 Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 805

<210> 276

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 276

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
 1 5 10 15
 Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
 20 25 30

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

65				70				75				80			
Ala	Leu	Arg	Cys	Tyr	Asn	Gln	Ser	Glu	Ala	Gly	Ser	His	Thr	Leu	Gln
85				90				95							
Met	Met	Phe	Gly	Cys	Asp	Val	Gly	Ser	Asp	Gly	Arg	Phe	Leu	Arg	Gly
100				105				110							
Tyr	His	Gln	Tyr	Ala	Tyr	Asp	Gly	Lys	Asp	Tyr	Ile	Ala	Leu	Lys	Glu
115				120				125							
Asp	Leu	Arg	Ser	Trp	Thr	Ala	Ala	Asp	Met	Ala	Ala	Gln	Ile	Thr	Lys
130				135				140							
Arg	Lys	Trp	Glu	Ala	Ala	His	Val	Ala	Glu	Gln	Gln	Arg	Ala	Tyr	Leu
145				150				155				160			
Glu	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly	Leu	Arg	Arg	Tyr	Leu	Glu	Asn	Gly	Lys
165				170				175							
Glu	Thr	Leu	Gln	Arg	Thr	Asp	Pro	Pro	Lys	Thr	His	Met	Thr	His	His
180				185				190							
Pro	Ile	Ser	Asp	His	Glu	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Trp	Ala	Leu	Gly	Phe
195				200				205							
Tyr	Pro	Ala	Glu	Ile	Thr	Leu	Thr	Trp	Gln	Arg	Asp	Gly	Glu	Asp	Gln
210				215				220							
Thr	Gln	Asp	Thr	Glu	Leu	Val	Glu	Thr	Arg	Pro	Ala	Gly	Asp	Gly	Thr
225				230				235				240			
Phe	Gln	Lys	Trp	Ala	Ala	Val	Val	Val	Pro	Ser	Gly	Glu	Glu	Gln	Arg
245				250				255							
Tyr	Thr	Cys	His	Val	Gln	His	Glu	Gly	Leu	Pro	Lys	Pro	Leu	Thr	Leu
260				265				270							
Arg	Trp	Glu	Ala	Ala	Ala	Gly	Gly	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro
275				280				285							
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
290				295				300							
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
305				310				315				320			

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
370 375 380

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
385 390 395 400

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
420 425 430

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
435 440 445

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500 505

<210> 277

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 277

Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 278

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 278

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

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95
 Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
 100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
 115 120

<210> 279

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 279

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

1 5 10 15
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
 20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
 35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
 50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

65 70 75 80
 Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
 85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
 100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
 115 120

<210> 280

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 280

Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
130 135 140

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

275 280 285

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

290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn

305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr

325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu

340 345 350

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn

355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val

370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp

385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys

405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

420

<210> 281

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 281

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

385 390 395 400
 Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
 405 410 415
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 420

<210> 282

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 282

Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
 20 25 30
 Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

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

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

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

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

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 275 280 285

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
290 295 300
Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
305 310 315 320
Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
325 330 335
Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
340 345 350
Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
355 360 365
Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380
Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400
Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420
<210> 283
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 283
Arg Tyr Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30
Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45
Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
 65 70 75 80
 Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

 85 90 95
 Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
 100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
 115 120

<210> 284

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 284

Arg Tyr Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
 20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
 35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
 50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
 65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
 85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
 100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
 115 120

<210> 285

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 285

Arg Tyr Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30
Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45
Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60
Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

65 70 75 80
Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95
Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser

100 105 110
Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 286

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 286

Arg Tyr Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30
Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
 50 55 60

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

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

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

 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 260 265 270
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 275 280 285
 Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

290 295 300
 Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
 305 310 315 320

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

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
 385 390 395 400
 Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
 405 410 415
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 420

<210> 287

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 287

Arg Tyr Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

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

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

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

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

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

260 265 270
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285
Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
290 295 300
Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn

305 310 315 320
 Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr

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

 385 390 395 400
 Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
 405 410 415
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 420
 <210> 288
 <211> 424
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 288
 Arg Tyr Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

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

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
130 135 140

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
245 250 255

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr

325 330 335
Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
340 345 350
Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
355 360 365
Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380
Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 289

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 289

Arg Tyr Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

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

85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 290

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 290

Arg Tyr Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 291

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 291

Arg Tyr Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

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

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

<210> 292

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 292

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

65				70				75				80			
Ser	Lys	Asp	Trp	Ser	Phe	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Thr	Glu	Phe	Thr	Pro
				85				90				95			
Thr	Glu	Lys	Asp	Glu	Tyr	Ala	Cys	Arg	Val	Asn	His	Val	Thr	Leu	Ser
				100				105				110			
Gln	Pro	Lys	Ile	Val	Lys	Trp	Asp	Arg	Asp	Met	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				115				120				125			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser
130				135				140							
Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln
145				150				155				160			
Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg
				165				170				175			
Met	Leu	Thr	Ala	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys
				180				185				190			
His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys	Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu
195				200				205							
Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile
210				215				220							
Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr
225				230				235				240			
Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu
				245				250				255			
Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Cys	Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly
				260				265				270			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
275				280				285							
Gly	Gly	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln
290				295				300							
Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn
305				310				315				320			

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

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
 385 390 395 400
 Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
 405 410 415
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 420

<210> 293

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 293

Arg Tyr Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

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

65 70 75 80
 Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
 85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
130 135 140

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
245 250 255

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu

340 345 350
 Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
 355 360 365
 Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
 370 375 380
 Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp

 385 390 395 400
 Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
 405 410 415
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 420
 <210> 294
 <211> 424
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 294
 Arg Tyr Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 130 135 140

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

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

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 275 280 285
 Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
 290 295 300
 Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
 305 310 315 320
 Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
 325 330 335

 Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
 340 345 350
 Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
 355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 295

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 295

Arg Tyr Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 296

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 296

Arg Tyr Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 297

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 297

Arg Tyr Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 298

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 298

Arg Tyr Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser

115	120	125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser		
130	135	140
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln		
145	150	155
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg		
165	170	175
Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys		
180	185	190
His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu		
195	200	205
Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile		
210	215	220
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr		
225	230	235
Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu		
245	250	255
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly		
260	265	270
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
275	280	285
Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln		
290	295	300
Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn		
305	310	315
Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr		
325	330	335
Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu		
340	345	350
Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn		
355	360	365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400
Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 299

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 299

Arg Tyr Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

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

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

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

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

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

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

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp

385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys

405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

420

<210> 300

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 300

Arg Tyr Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

130 135 140

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln

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

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

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 275 280 285
 Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
 290 295 300
 Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
 305 310 315 320
 Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
 325 330 335

 Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
 340 345 350
 Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
 355 360 365
 Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
 370 375 380
 Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
 385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys

405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

420

<210> 301

<211> 812

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 301

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

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 Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu
340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu
355 360 365

Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu
370 375 380

Arg Ile Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
385 390 395 400

Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu
405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu

420 425 430
 Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile
 435 440 445
 Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala
 450 455 460
 Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn

 465 470 475 480
 Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr
 485 490 495
 His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
 500 505 510
 Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
 515 520 525
 Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp

 530 535 540
 Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu
 545 550 555 560
 Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
 565 570 575
 Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
 580 585 590
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

 595 600 605
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 610 615 620
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 625 630 635 640
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 645 650 655
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

 660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

805 810

<210> 302

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 302

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly	Lys	Val	Lys	Ala	His	Ser	Gln	Thr	Asp	Arg	Glu	Asn	Leu	Arg	Ile
65			70			75			80						
Ala	Leu	Arg	Cys	Tyr	Asn	Gln	Ser	Glu	Ala	Gly	Ser	His	Thr	Leu	Gln
85				90				95							
Met	Met	Phe	Gly	Cys	Asp	Val	Gly	Ser	Asp	Gly	Arg	Phe	Leu	Arg	Gly
100			105			110									
Tyr	His	Gln	Tyr	Ala	Tyr	Asp	Gly	Lys	Asp	Tyr	Ile	Ala	Leu	Lys	Glu
115			120			125									
Asp	Leu	Arg	Ser	Trp	Thr	Ala	Ala	Asp	Met	Ala	Ala	Gln	Ile	Thr	Lys
130			135			140									
Arg	Lys	Trp	Glu	Ala	Ala	His	Val	Ala	Glu	Gln	Gln	Arg	Ala	Tyr	Leu
145			150			155			160						
Glu	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly	Leu	Arg	Arg	Tyr	Leu	Glu	Asn	Gly	Lys
165			170			175									
Glu	Thr	Leu	Gln	Arg	Thr	Asp	Pro	Pro	Lys	Thr	His	Met	Thr	His	His
180			185			190									
Pro	Ile	Ser	Asp	His	Glu	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Trp	Ala	Leu	Gly	Phe
195			200			205									
Tyr	Pro	Ala	Glu	Ile	Thr	Leu	Thr	Trp	Gln	Arg	Asp	Gly	Glu	Asp	Gln
210			215			220									
Thr	Gln	Asp	Thr	Glu	Leu	Val	Glu	Thr	Arg	Pro	Cys	Gly	Asp	Gly	Thr
225			230			235			240						
Phe	Gln	Lys	Trp	Ala	Ala	Val	Val	Val	Pro	Ser	Gly	Glu	Glu	Gln	Arg
245			250			255									
Tyr	Thr	Cys	His	Val	Gln	His	Glu	Gly	Leu	Pro	Lys	Pro	Leu	Thr	Leu
260			265			270									
Arg	Trp	Glu	Ala	Ala	Ala	Gly	Gly	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro
275			280			285									
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
290			295			300									
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr

305	310	315	320
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn			
	325	330	335
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
	340	345	350
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
	355	360	365
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
	370	375	380
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys			
385	390	395	400
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu			
	405	410	415
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe			
	420	425	430
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu			
	435	440	445
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe			
	450	455	460
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly			
465	470	475	480
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr			
	485	490	495
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	500	505	