



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0025054
(43) 공개일자 2021년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/715 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) C07K 14/54 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/7155 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7001659
(22) 출원일자(국제) 2019년06월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년01월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/038451
(87) 국제공개번호 WO 2019/246508
국제공개일자 2019년12월26일
(30) 우선권주장
62/703,248 2018년07월25일 미국(US)
62/688,167 2018년06월21일 미국(US)

(71) 출원인
샤텍 랩스 인코포레이티드
미국 텍사스주 78703 오스틴 3317 보먼 애비뉴
(72) 발명자
슈라이버 테일러
미국 텍사스주 78703 오스틴 3317 보먼 애비뉴 샤
텍 랩스 인코포레이티드 내
프롬 조지
미국 텍사스주 78703 오스틴 3317 보먼 애비뉴 샤
텍 랩스 인코포레이티드 내
드 실바 수레시
미국 텍사스주 78703 오스틴 3317 보먼 애비뉴 샤
텍 랩스 인코포레이티드 내
(74) 대리인
특허법인아주김장리

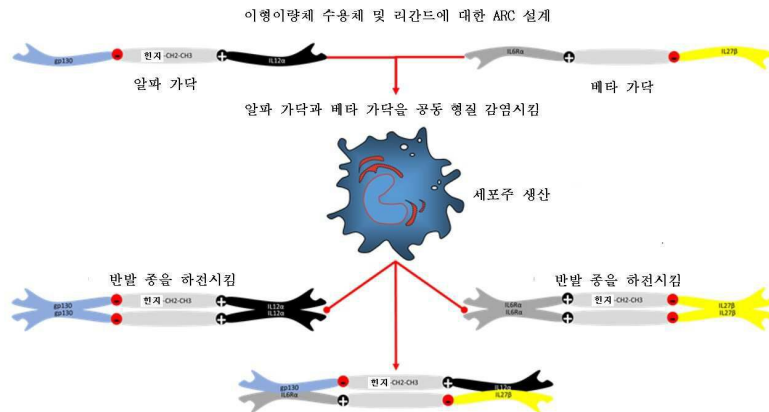
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 이형이량체 단백질 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 특히, 암 및 자가면역에 대한 면역치료제와 같이, 질환 치료에서의 용도를 발견한 이형이량체 단백질을 포함하는 조성물 및 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 19/02 (2018.01)

C07K 14/54 (2013.01)

C07K 14/5434 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

제1 폴리펩타이드 쇠 및 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이형이량체 단백질(heterodimeric protein)로서,
 상기 제1 폴리펩타이드 쇠는 아미노 말단에서 제1 단백질의 제1 서브유닛을 포함하며, 이는 제1 전하 분극된(charge polarized) 코어 도메인에 의해 카복시 말단에서 제2 단백질의 제1 서브유닛에 연결되고;
 상기 제2 폴리펩타이드 쇠는 아미노 말단에서 제1 단백질의 제2 서브유닛을 포함하며, 이는 제2 전하 분극된 코어 도메인에 의해 카복시 말단에서 제2 단백질의 제2 서브유닛에 연결되되;
 상기 제1 폴리펩타이드 쇠 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 상기 제1 전하 분극된 코어 도메인 및 상기 제2 분극된 코어 도메인 상에서 양으로 하전된 아미노산 잔기와 음으로 하전된 아미노산 잔기 간의 정전기적 상호작용을 통해 이형이량체를 형성하는, 이형이량체 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 전하 분극된 코어 도메인 및/또는 제2 전하 분극된 코어 도메인은 가요성 아미노산 서열, IgG 힌지 영역 또는 항체 서열로부터 선택적으로 선택되는 폴리펩타이드 링커를 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 링커는 합성 링커, 선택적으로 PEG인, 이형이량체 단백질.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 링커는 IgG1, 선택적으로 인간 IgG1로부터 유래된 힌지-CH2-CH3 Fc 도메인을 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 링커는 IgG4, 선택적으로 인간 IgG4로부터 유래된 힌지-CH2-CH3 Fc 도메인을 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 전하 분극된 코어 도메인 및/또는 제2 전하 분극된 코어 도메인은 상기 전하 분극된 코어 도메인의 상기 아미노 말단 및 카복시 말단에서 양으로 및/또는 음으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드를 더 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 양으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 His, Lys 및 Arg로부터 선택되는 아미노산 중 하나 이상을 포함할 수 있는, 이형이량체 단백질.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 양으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 $Y_nX_nY_nX_nY_n$ (X는 양으로 하전된 아미노산, 예컨대, 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신이고, Y는 스페이스 아미노산, 예컨대, 세린 또는 글리신임)(서열번호 1), $YY_nXX_nYY_nXX_nYY_n$ (X는 양으로 하전된 아미노산, 예컨대, 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신이고, Y는 스페이스 아미노산, 예컨대, 세린 또는 글리신임)(서열번호 3), 및 $Y_nX_nCY_nX_nY_n$ (X는 양으로 하전된 아미노산, 예컨대, 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신이고, Y는 스페이스 아미노산, 예컨대, 세린 또는 글리신임)(서열번호 5)로부터 선택되는 서열을 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 양으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 RKGGKR(서열번호 11) 또는 GSGSRKGGKRGs(서열번호 12)를 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 음으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 Asp 및 Glu으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함할 수 있는, 이형이량체 단백질.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 음으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 $Y_nZ_nY_nZ_nY_n$ (Z는 음으로 하전된 아미노산, 예컨대, 아스파르트산 또는 글루탐산이고, Y는 스페이스 아미노산, 예컨대, 세린 또는 글리신임)(서열번호 2), $YY_nZZ_nYY_nZZ_nYY_n$ (Z는 음으로 하전된 아미노산, 예컨대, 아스파르트산 또는 글루탐산이고, Y는 스페이스 아미노산, 예컨대, 세린 또는 글리신임)(서열번호 4), 및 $Y_nZ_nCY_nZ_nY_n$ (Z는 음으로 하전된 아미노산, 예컨대, 아스파르트산 또는 글루탐산이고, Y는 스페이스 아미노산, 예컨대, 세린 또는 글리신임)(서열번호 6)으로부터 선택되는 서열을 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 양으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 서열 DEGGED(서열번호 13) 또는 GSGSDEGGEDGS(서열번호 14)를 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 전하 분극된 코어 도메인 및/또는 제2 전하 분극된 코어 도메인은 이형이량체화를 촉진시키기 위해 증가된 수소 결합 및/또는 반데르발스 힘을 통해 하나 이상의 아미노산 변화를 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산 변화는 노브 인 홀(knob in hole) 모티프를 생성하는, 이형이량체 단백질.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 노브 인 홀 모티프는 상기 제1 전하 분극된 코어 도메인에서 하나 이상의 타이로신(Y) 잔기를 하나 이상의 트레오닌(T) 잔기로 대체하는 하나 이상의 아미노산 변화에 의해 형성되고, 상기 제2 전하 분극된 코어 도메인에서 하나 이상의 트레오닌(T) 잔기를 하나 이상의 타이로신(Y) 잔기로 대체하는 하나 이상의 아미노산 변화를 포함하고/하거나 이에 의해 형성되는, 이형이량체 단백질.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 노브 인 홀 모티프는 상기 제2 전하 분극된 코어 도메인에서 하나 이상의 타이로신(Y) 잔기를 하나 이상의 트레오닌(T) 잔기로 대체하는 하나 이상의 아미노산 변화에 의해 형성되고, 상기 제1 전하 분극된 코어 도메인에서 하나 이상의 트레오닌(T) 잔기를 하나 이상의 타이로신(Y) 잔기로 대체하는 하나 이상의 아미노산 변화를 포함하고/하거나 이에 의해 형성되는, 이형이량체 단백질.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전하 분극된 코어 도메인 중 하나 또는 둘 다는 L234A 및 L235A(LALA), 및 선택적으로, P329G로부터 선택되는 하나 이상의 효과기 및 보체 침묵(complement silencing) 지환을 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전하 분극된 코어 도메인 중 하나 또는 둘 다는 M252Y,

S254T 및 T256E로부터 선택되는 하나 이상의 반감기 연장 돌연변이를 포함하는, 이형이량체 단백질.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 단백질은 표 1로부터 선택되는, 이형이량체 단백질.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 단백질은 표 1로부터 선택되는, 이형이량체 단백질.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 사이토카인, 성장 인자 및/또는 호르몬으로부터 선택되는, 이형이량체 단백질.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 인터류킨인, 이형이량체 단백질.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL12 α 및 IL27 β 서브유닛을 포함하는 IL-35인, 이형이량체 단백질.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 사이토카인, 성장 인자 및/또는 호르몬에 대한 수용체로부터 선택되는, 이형이량체 단백질.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 인터류킨에 대한 수용체인, 이형이량체 단백질.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL6R α 및 gp130 서브유닛을 포함하는 IL6 수용체인, 이형이량체 단백질.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL21r 및 IL2rg 서브유닛을 포함하는 IL21 수용체인, 이형이량체 단백질.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IFN γ R 및 IFNGR2 서브유닛을 포함하는 IL21 수용체인, 이형이량체 단백질.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이형이량체 단백질은 (i) 면역 저해 신호의 감소 또는 제거, 및 (ii) 면역 자극 신호의 증가 또는 활성화를 둘 다 가능하게 하는, 이형이량체 단백질.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이형이량체 단백질은 조절 T 세포에 대한 효과기 T 세포의 비를 증가시킬 수 있는, 이형이량체 단백질.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이형이량체 단백질은 세포독성 T 세포; 효과기 기억 T 세포; 중심 기억 T 세포; CD8⁺ 줄기 세포 기억 효과기 세포; TH1 효과기 T-세포; TH2 효과기 T 세포; TH9 효과기 T 세

포; TH17 효과기 T 세포; 및/또는 IL-2, IL-4 및/또는 IFN- γ 를 분비하는 효과기 T 세포의 하위 집단에서 감소를 증가시키고/시키거나 방지할 수 있는, 이형이량체 단백질.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 이형이량체 단백질을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 이형이량체 단백질의 제1 폴리펩타이드 쇄 및/또는 제2 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 핵산을 포함하는, 발현 벡터.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 발현 벡터는 포유류 발현 벡터인, 발현 벡터.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 발현 벡터는 DNA 또는 RNA를 포함하는, 발현 벡터.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항의 발현 벡터를 포함하는, 숙주 세포.

청구항 37

암 치료 방법으로서,

유효량의 제32항의 약제학적 조성물을 암 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법.

청구항 38

자가면역 질환 또는 장애의 치료 방법으로서,

유효량의 제32항의 약제학적 조성물을 자가면역 질환 또는 장애의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환 또는 장애의 치료 방법.

청구항 39

환자의 면역 반응의 조절 방법으로서,

유효량의 제32항의 약제학적 조성물을 면역 반응의 조절이 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역 반응의 조절 방법.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 T 세포는 면역 자극 신호를 갖는 세포외 도메인에 의해 활성화되는, 방법.

청구항 41

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 종양이 있고, 면역 저해 신호를 갖는 세포외 도메인에 의해 활성화된 면역억제 신호를 전달하는 것을 하나 이상의 종양 세포가 막는, 방법.

청구항 42

제38항에 있어서, 상기 자가면역 질환 또는 장애는 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 진성 당뇨병, 강직성 척추염, 쇼그렌 증후군, 염증성 장 질환(예를 들어, 궤양성 대장염, 크론병), 다발성 경화증, 사르코이드증, 건선, 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 건선, 과민반응(예를 들어, 알레르기, 건초열, 천식, 및 급성 부종 원인 I형 과민반응) 및 혈관염으로부터 선택되는, 자가면역 질환 또는 장애의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

기술분야

본 발명은 암 및 자가면역을 위한 면역치료제와 같은, 질환의 치료에서의 용도를 발견한 이형이량체 단백질(heterodimeric protein)에 관한 것이다.

우선권

본 출원은 2018년 6월 21일자로 출원된 미국 가출원 제62/688,167호 및 2018년 7월 25일자로 출원된 미국 가출원 제62/703,248호의 유익을 주장한다. 이들 각각의 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된다.

전자적으로 제출된 텍스트 파일의 설명

본 명세서와 함께 제출된 텍스트 파일의 내용은 이의 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독 가능한 형식의 사본(파일명: SHK-004PC-Sequence_Listing; 생성일: 2019년 6월 21일; 파일 용량: 112 KB).

배경 기술

단백질-단백질 상호작용은 세포 및 다세포 유기체의 정상 생리학적 기능에 중요하다. 예를 들어, 사이토카인은 염증 및 면역과 같은 필수 생물학적 과정을 조절하기 위해 이들의 동족 수용체에 결합하는 리간드로서 작용한다. 이와 관련하여, 다수의 천연 사이토카인, 사이토카인 수용체, 인테그린 및 기타 단백질은 다량체 단백질 복합체로서 존재하거나 작용한다. 일부 다량체, 예컨대, 중앙 피사 인자 슈퍼패밀리 내의 다량체는 동형삼량체로서 작용하며, 사이토카인의 IL-12 패밀리(예를 들어, IL12, IL23, IL27 또는 IL-35)를 포함하는 다른 리간드는 이형이량체를 형성한다. 유사하게, 사이토카인 수용체는 또한 이형이량체 복합체로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 다수의 인터류킨 수용체는 신호 형질도입을 위한 이형이량체를 형성한다.

단백질-단백질 상호작용의 조절은 다양한 질환 및 병리에서 치료적 개입을 위한 유용한 메커니즘이다. 리간드와 상호작용하는 가용성 결합 단백질은 리간드를 수용체로부터 잠재적으로 격리시킴으로써, 특정 수용체 경로의 활성화를 감소시킬 수 있다. 대안적으로, 리간드의 격리는 이의 제거 또는 분해를 지연시킴으로써, 이의 효과의 지속기간 및 생물학적 활성을 증가시킬 수 있다. 추가적으로, 가용성 리간드는 특정 수용체를 활성화하거나 저해하는 데 이용될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 이형이량체 단백질을 생성하는 것이 바람직한 경우에 가용성 단백질의 합성 및 제조가 방해받을 수 있다. 특히, 합성 효율은 동형이량체와 이형이량체의 혼합물 형성에 의해 크게 손상될 수 있다.

따라서, 치료적 용도를 위한 이형이량체 단백질의 효율적 합성 및 제조의 신규한 방법에 대한 필요가 있다.

발명의 내용

다양한 실시형태에서, 본 발명은 제1 폴리펩타이드쇄 및 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이형이량체 단백질을 제공하되, 제1 폴리펩타이드쇄는 아미노 말단에서 제1 단백질의 제1 서브유닛을 포함하며, 이는 제1 전하 분극된(charge polarized) 코어 도메인에 의해, 카복시 말단에서 제2 단백질의 제1 서브유닛에 연결되고; 제2 폴리펩타이드쇄는 아미노 말단에서 제1 단백질의 제2 서브유닛을 포함하며, 이는 제2 전하 분극된 코어 도메인에 의해 카복시 말단에서 제2 단백질의 제2 서브유닛에 연결된다.

다양한 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인 및 제2 전하 분극된 코어 도메인 상에서 양으로 하전된 아미노산 잔기와 음으로 하전된 아미노산 잔기 간의 정전기적 상호작용을 통한 제1 폴리펩타이드쇄 및 제2 폴리펩타이드쇄 이형이량체. 일부 실시형태에서, 양으로 하전된 아미노산 잔기는 His, Lys 및 Arg로부터 선택되는 아미노산 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 음으로 하전된 아미노산 잔기는 Asp 및 Glu로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.

따라서, 다양한 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인 및/또는 제2 전하 분극된 코어 도메인 각각은 코어 도메인의 아미노 및 카복시 말단에서 양으로 또는 음으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인은 아미노 말단에서 양으로 하전된 아미노산을 갖는 펩타이드를 포함하며, 이는 링커(예를 들어, 안정화 도메인)에 의해, 카복시 말단에서 음으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드에 인접하게 될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 제2 전하 분극된 코어 도메인은 아미노 말단에서 음으로 하전된 아미노산을 갖는 펩타이드를 포함하며, 이는 링커(예를 들어, 안정화 도메인)에 의해, 카복시

말단에서 양으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드에 인접하게 될 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인은 아미노 말단에서 음으로 하전된 아미노산을 갖는 펩타이드를 포함하며, 이는 링커(예를 들어, 안정화 도메인)에 의해, 카복시 말단에서 양으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드에 인접하게 될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 제2 전하 분극된 코어 도메인은 아미노 말단에서 양으로 하전된 아미노산을 갖는 펩타이드를 포함하며, 이는 링커(예를 들어, 안정화 도메인)에 의해, 카복시 말단에서 음으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드에 인접하게 될 수 있다.

[0013] 다양한 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인 및/또는 제2 전하 분극된 코어 도메인 각각은 양으로 또는 음으로 하전된 아미노산을 갖는 펩타이드에 인접한 링커(예를 들어, 안정화 도메인)를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 선택적으로 가요성 아미노산 서열, IgG 힌지 영역 또는 항체 서열로부터 선택된다. 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 IgG1, 선택적으로 인간 IgG1로부터 유래된 힌지-CH2-CH3 Fc 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 IgG4, 선택적으로 인간 IgG4로부터 유래된 힌지-CH2-CH3 Fc 도메인을 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 사이토카인, 성장 인자 및/또는 호르몬으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 사이토카인, 성장 인자 및/또는 호르몬에 대한 수용체로부터 선택된다.

[0015] 실시형태에서, 이형이량체 단백질에서, 제1 단백질은 표 1로부터 선택되고/선택되거나 제2 단백질은 표 1로부터 선택된다.

[0016] 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 인터류킨이다. 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL12 α 및 IL27 β 서브유닛을 포함하는 IL-35이다.

[0017] 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 사이토카인, 성장 인자 및/또는 호르몬에 대한 수용체로부터 선택된다. 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 인터류킨에 대한 수용체이다.

[0018] 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL6R α 및 gp130 서브유닛을 포함하는 IL6 수용체이다.

[0019] 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL21r 및 IL2rg 서브유닛을 포함하는 IL21 수용체이다.

[0020] 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IFN γ R 및 IFNGR2 서브유닛을 포함하는 IL21 수용체이다.

[0021] 실시형태에서, 아미노- 또는 카복시-말단 상의 단백질은 천연에서 이형이량체이며, 맞은 편 말단 상의 단백질은 천연에서 이형이량체가 아니다.

[0022] 또한 다양한 양상에서, 본 이형이량체 단백질은 유효량의 이형이량체 단백질을 포함하는 약제학적 조성물을 자가면역 질환의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환의 치료 방법에서 사용된다. 추가 양상에서, 본 이형이량체 단백질은 바이러스 감염 또는 다른 세포내 병원균을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 감염을 치료하는 방법에서 사용된다. 또한 추가 양상에서, 본 이형이량체 단백질은 암을 치료하는 방법에서 사용된다.

[0023] 본 명세서에 개시된 임의의 양상 또는 실시형태는 본 명세서에 개시된 바와 같은 임의의 다른 양상 또는 실시형태와 조합될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 IL6 수용체(IL6R α 및 gp130 서브유닛을 포함) 및 IL-35 사이토카인(IL12 α 및 IL27 β 서브유닛을 포함)을 포함하는 본 발명의 예시적인 이형이량체 단백질을 나타내는, 본 발명의 단백질 조작 실시형태의 도시를 제공하는 도면. 이형이량체 단백질은 전하 분극된 코어 도메인 간의 정전기적 상호작용을 통해 우선적으로 형성된다.

도 2는 일시적 형질감염 배양물로부터의 gp130-Fc-IL12a 및 IL6RA-Fc-IL27 β 의 생산 실행의 웨스턴 블롯 분석을 제공하는 도면. 분비된 단백질은 친화성 크로마토그래피를 이용하여 포획되고, 칼럼으로부터 용리되어 인간 Fc 특이적 항체에 의해 인식되는 도메인을 함유하는 단백질을 얻는다. 단백질을 변성 조건 하에 실행하였기 때문에, 개개 밴드는 알파 및 베타 가닥에 대해 시각화된다.

도 3은 정제된 gp130-Fc-IL12a 및 IL6RA-Fc-IL27 β 이형이량체 단백질의 웨스턴 블롯 분석을 제공하는 도면. SDS-PAGE 겔(좌측 2개의 겔)은 비변성 조건 하에 대략 300kDa에서 단일 밴드(각각의 블롯에서 분자량 이외의 좌

측 라인)의 존재를 나타냈다. 이 밴드는 베타-머캅토에탄올(각각의 겔에서 중간 라인)과 함께 인큐베이션 후 구성요소 알파 및 베타 가닥으로 분리될 수 있는데, 이는 예측한 것보다 더 높은 겔보기 분자량으로 실행되고, 잠재적으로 글리코실화를 포함하는 번역 후 변형을 나타낸다. 이는 각각의 겔에서 가장 우측 라인에서 확인되는데, 이는 알파 및 베타 가닥의 분자량이 N- 및 O-연결된 글리코실화의 제거 후에 예측된 분자량으로 감소된다는 것을 나타냈다. 우측 겔에 대해, 알파/알파 또는 베타/베타 동형이량체 형태에 비교되는 알파/베타 이형이량체 형태로 존재하는 정제된 단백질 비율을 추가로 조사하기 위해 천연 PAGE 겔을 사용하였다. 겔은 대략 30%의 알파/알파 동형이량체 및 10%의 베타/베타 동형이량체와 비교할 때 제제 중 총 단백질의 대략 60%에 대해 알파/베타 이형이량체의 풍부도(enrichment)를 나타냈다.

도 4는 분광광도법을 이용하여 포획한 이형이량체 IL-6R-Fc-IL-35 단백질의 정량화를 도시한 도면.

도 5는 CHO 세포에서 gp130-알파-IL12A 및 IL6RA-베타-IL27B 작제물의 이중 형질감염 다음에 단백질 A를 이용하는 분비된 단백질의 정제 후 IL-6R-Fc-IL-35 작제물의 크기-배제 크로마토그래피(SEC) 크로마토그램.

도 6은 IL-6R-Fc-IL-35 단백질이 고정된 인간 IL-6에 결합할 수 있다는 것을 입증하기 위해 개발한 ELISA 분석의 개략도를 제공한 도면. 이 분석에서 (상부 중간 다이어그램에 나타낸) 의도된 중만이 IL-6에 결합하는 것으로 예상되었는데, 이는 이형이량체의 IL-27a (EBI3) 도메인에 대해 항체에 의해 특이적으로 검출될 수 있다.

도 7은 IL-6R-Fc-IL-35 단백질이 고정된 인간 IL-6에 결합할 수 있다는 것을 입증하기 위해 개발한 ELISA 분석의 다른 개략도를 제공한 도면. IL-6RA 도메인을 이용하여 결합된 단백질을 검출하였다.

도 8은 항-인간 gp130 항체를 이용하여 본 발명의 예시적인 이형이량체 단백질을 특이적으로 포획하고 항-인간 IL-27a(EBI3) 항체를 이용하여 결합 단백질을 검출하도록 개발된 ELISA 분석의 개략도를 제공하는 도면.

도 9는 항-인간 gp130 항체를 이용하여 본 발명의 예시적인 이형이량체 단백질을 특이적으로 포획하고 IL-6RA 도메인을 이용하여 결합 단백질을 검출하도록 개발된 ELISA 분석의 개략도를 제공하는 도면.

도 10은 IL-6RA 도메인을 이용하여 본 발명의 예시적인 이형이량체 단백질을 특이적으로 포획하고 항-인간 IL-27a(EBI3) 항체를 이용하여 결합 단백질을 검출하도록 개발된 ELISA 분석의 개략도를 제공하는 도면.

도 11은 IL-6RA 도메인을 이용하여 본 발명의 예시적인 이형이량체 단백질을 특이적으로 포획하고 IL-6RA 도메인을 이용하여 결합 단백질을 검출하도록 개발된 ELISA 분석의 개략도를 제공하는 도면.

도 12는 IL-12a p35를 이용하여 본 발명의 예시적인 이형이량체 단백질을 특이적으로 포획하고 항-인간 IL-27a(EBI3) 항체를 이용하여 결합 단백질을 검출하도록 개발된 ELISA 분석의 개략도를 제공하는 도면.

도 13은 IL-12a p35 도메인을 이용하여 본 발명의 예시적인 이형이량체 단백질을 특이적으로 포획하고 IL-6RA 도메인을 이용하여 결합 단백질을 검출하도록 개발된 ELISA 분석의 개략도를 제공하는 도면.

도 14는 항-인간 항-인간 IL-27a(EBI3) 항체를 이용하여 본 발명의 예시적인 이형이량체 단백질을 특이적으로 포획하고 항-인간 IL-27a(EBI3) 항체를 이용하여 결합 단백질을 검출하도록 개발된 ELISA 분석의 개략도를 제공하는 도면.

도 15는 항-인간 항-인간 IL-27a(EBI3) 항체를 이용하여 본 발명의 예시적인 이형이량체 단백질을 특이적으로 포획하고 IL-6RA 도메인을 이용하여 결합 단백질을 검출하도록 개발된 ELISA 분석의 개략도를 제공하는 도면.

도 16A 및 도 16B는 IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질 IL-6R-Fc-IL-35의 크기-배제 크로마토그래피(SEC) 크로마토그램을 제공하는 도면. 도 16A에서, 흡광도 파장은 210nm이고, 도 16B에서, 흡광도 파장은 280nm였다.

도 17은 IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질을 이용하는 IL-6 SINK 분석 결과를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 18은 IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질(HdA '00로서 확인됨)이 적어도 IL-35를 유도하는 능력을 나타내는 그래프를 포함하는 도면. 조건 "Halycon"은 대조군 키메라 단백질에 의한 처리를 지칭한다.

도 19A는 IL-21r-Fc(알파)-IL12a 쇠 및 IL2rg-Fc(베타)-IL27B 쇠를 포함하는 IL-21R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 개략도를 도시한 도면. 도 19B는 환원된 탈글리코실화된 조건(가장 우측의 라인) 하에 대략 84.4kDa 및 78.1kDa에서 2개의 단일 밴드의 존재를 나타내는 SDS-PAGE 겔을 도시한 도면.

도 20은 세포에서 IL-21r-Fc(알파)-IL12a 및 IL2rg-Fc(베타)-IL27B 작제물의 이중 형질 감염 다음에 단백질 A를 이용하는 분비된 단백질 정제 후에 IL-21R-Fc-IL-35 IFN γ R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 크기-배제 크로마

토그래피(SEC) 크로마토그램을 제공하는 도면.

도 21은 아래에 각각의 블롯을 나타내는 항체로 프로빙한 IFN γ R-알파-IL12a 채 및 IFN γ R2-베타-IL27B 채를 포함하는 IFN γ R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 웨스턴 블롯 분석을 도시한 도면. 단백질을 비-변성 조건(각각의 블롯에서 분자량 사다리 이외의 좌측 레인), 베타-머캅토에탄올 처리에 의한 변성 조건(각각의 겔에서中间的 레인), 및 변성과 탈-글리코실화 처리 둘 다 하에 실행하였다.

도 22는 CHO 세포에서 IFN γ R-알파-IL12a 및 IFN γ R2-베타-IL27B 채 작제물의 이중 형질감염 후 단백질 A를 이용하는 분비된 단백질 정제 후에 IFN γ R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 크기-배제 크로마토그래피(SEC) 크로마토그램을 제공하는 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명은 이형이량체 단백질을 합성 및 제조를 위한 단백질 조작 플랫폼에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 자가면역 질환을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 질환의 치료를 위해 면역 신호를 조절하는 데 사용하기 위한 이형이량체 단백질의 효율적인 생산을 가능하게 한다.

[0026] 전하 분극된 코어 도메인

[0027] 일 양상에서, 본 발명은 이형이량체 단백질에 관한 것이다. 다양한 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드 채를 포함한다. 제1 폴리펩타이드 채는 아미노 말단에서 제1 단백질의 제1 서브유닛을 포함하는데, 이는 제1 전하 분극된 코어 도메인에 의해, 카복시 말단에서 제2 단백질의 제1 서브유닛에 연결된다. 제2 폴리펩타이드 채는 아미노 말단에서 제1 단백질의 제2 서브유닛을 포함하는데, 이는 제2 전하 분극된 코어 도메인에 의해, 카복시 말단에서 제2 단백질의 제2 서브유닛에 연결된다. 다양한 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인 및 제2 분극된 코어 도메인 상에서 양으로 하전된 아미노산 잔기와 음으로 하전된 아미노산 잔기 간의 정전기적 상호작용을 통한 제1 폴리펩타이드 채 및 제2 폴리펩타이드 채 이형이량체를 형성한다.

[0028] 다양한 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인 및 제2 전하 분극된 코어 도메인 각각은 코어 도메인의 아미노 및 카복시 말단에서 양으로 또는 음으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인은 아미노 말단에서 양으로 하전된 아미노산을 갖는 펩타이드를 포함하며, 이는 링커(예를 들어, 안정화 도메인)에 의해, 카복시 말단에 음으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드에 인접하게 될 수 있다. 제2 전하 분극된 코어 도메인은 아미노 말단에서 음으로 하전된 아미노산을 갖는 펩타이드를 포함하며, 이는 링커(예를 들어, 안정화 도메인)에 의해, 카복시 말단에 양으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드에 인접하게 될 수 있다.

[0029] 다른 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인은 아미노 말단에서 음으로 하전된 아미노산을 갖는 펩타이드를 포함하며, 이는 링커(예를 들어, 안정화 도메인)에 의해, 카복시 말단에 양으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드에 인접하게 될 수 있다. 제2 전하 분극된 코어 도메인은 아미노 말단에서 양으로 하전된 아미노산을 갖는 펩타이드를 포함하며, 이는 링커(예를 들어, 안정화 도메인)에 의해, 카복시 말단에 음으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 펩타이드에 인접하게 될 수 있다.

[0030] 다양한 실시형태에서, 이형이량체 단백질의 형성은 제1 전하 분극된 코어 도메인 및 제2 전하 분극된 코어 도메인의 아미노 말단과 카복시 말단에 위치한 양으로 하전된 아미노산 잔기와 음으로 하전된 아미노산 잔기 간의 정전기적 상호작용에 의해 유도된다. 추가로, 동형이량체 단백질의 형성은 제1 전하 분극된 코어 도메인과 제2 전하 분극된 코어 도메인의 아미노 및 카복시 말단에 위치한 양으로 하전된 아미노산 잔기 또는 음으로 하전된 아미노산 잔기 간의 반발에 의해 방지된다.

[0031] 다양한 실시형태에서, 전하 분극된 코어 도메인의 아미노 또는 카복시 말단에서 양으로 그리고/또는 음으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 길이가 약 2 내지 약 50개의 아미노산이다. 예를 들어, 전하 분극된 코어 도메인의 말단 중 하나에서 양으로 그리고/또는 음으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 12, 약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3 또는 약 2개의 아미노산 길이일 수 있다.

[0032] 다양한 실시형태에서, 양으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 His, Lys 및 Arg로부터 선택되는 아미노산 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 음으로 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 Asp 및 Glu로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0033] 다양한 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인 및/또는 제2 전하 분극된 코어 도메인 각각은 이하의 표에 제공하는 바와 같은 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 또는 93%, 또는 95%, 또는 97%, 또는 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다.

서열번호	서열
1	$Y_nX_nY_nX_nY_n$ (여기서, X 는 양으로 하전된 아미노산, 예컨대 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신이고, Y 는 스페이스 아미노산, 예컨대 세린 또는 글리신임)
2	$Y_nZ_nY_nZ_nY_n$ (여기서, Z 는 음으로 하전된 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산이고, Y 는 스페이스 아미노산, 예컨대 세린 또는 글리신임)
3	$YY_nXX_nYY_nXX_nYY_n$ (여기서, X 는 양으로 하전된 아미노산, 예컨대 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신이고, Y 는 스페이스 아미노산, 예컨대 세린 또는 글리신임)
4	$YY_nZZ_nYY_nZZ_nYY_n$ (여기서, Z 는 음으로 하전된 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산이고, Y 는 스페이스 아미노산, 예컨대 세린 또는 글리신임)
5	$Y_nX_nCY_nX_nY_n$ (여기서, X 는 양으로 하전된 아미노산, 예컨대 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신이고, Y 는 스페이스 아미노산, 예컨대 세린 또는 글리신임)
6	$Y_nZ_nCY_nZ_nY_n$ (여기서, Z 는 음으로 하전된 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산이고, Y 는 스페이스 아미노산, 예컨대 세린 또는 글리신임)
7	GSGSRKGGKRGSG
8	GSGSRKCGKRGSG
9	GSGSDEGGEDGS
10	GSGSDECGEDGS

[0034]

[0035] 예를 들어, 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인과 제2 전하 분극된 코어 도메인 각각은 서열 $YY_nXX_nYY_nXX_nYY_n$ (여기서, X는 양으로 하전된 아미노산, 예컨대, 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신이고, Y는 스페이스 아미노산, 예컨대, 세린 또는 글리신; 서열번호 3)을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다. 예시적인 펩타이드 서열은 RKGKKR(서열번호 11) 또는 GSGSRKGGKRGSG(서열번호 12)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0036] 다른 예시적 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인과 제2 전하 분극된 코어 도메인 각각은 서열 $YY_nZZ_nYY_nZZ_nYY_n$ (여기서, Z는 음으로 하전된 아미노산, 예컨대, 아스파르트산 또는 글루탐산이고, Y는 스페이스 아미노산, 예컨대, 세린 또는 글리신임)을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다. 예시적인 펩타이드 서열은 DEGGED(서열번호 13) 또는 GSGSDEGGEDGS(서열번호 14)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0037] 실시형태에서, 전하 분극된 코어 도메인(음-양, 본 명세서에서 "알파 코어 도메인"으로도 지칭됨)을 이하에 제공한다:

GSGSRKGGKRGSKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVWVDVSQEDPEVQF
 NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLGSKEYKCKVSSKGLPSSIEKTISNATGQP
 REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT
 VDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGLKDEGGEDGSGS (서열번호 16)

[0038]

[0039] 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 변이체 알파 코어 도메인을 포함한다. 예로서, 변이체는 서열번호 16에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0040] 실시형태에서, 전하 분극된 코어 도메인(양-음, 본 명세서에서 "베타 코어 도메인"으로도 지칭됨)을 이하에 제공한다:

SGSGDEGGEDGSKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF
NWWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLGSKEYKCKVSSKGLPSSIEKTSNATGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGLGKRGGKRGSGS (서열번호 17)

[0041]

[0042]

실시형태에서, 이형이량체 단백질은 변이체 베타 코어 도메인을 포함한다. 예로서, 변이체는 서열번호 17에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0043]

다양한 실시형태에서, 하전된 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드는 이형이량체를 안정화시키는 추가적인 방법으로 정전기적으로 하전된 코어 도메인 간의 이황화 결합을 용이하게 하기 위해 1개 이상의 시스테인 잔기를 더 포함할 수 있다.

[0044]

다양한 실시형태에서, 제1 전하 분극된 코어 도메인과 제2 전하 분극된 코어 도메인 각각은 선택적으로 안정화 도메인으로서 작용할 수 있는 링커 서열을 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 링커는 천연-유래 다중-도메인 단백질로부터 유래될 수 있거나, 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Chichili *et al.*, (2013), 단백질 Sci. 22(2):153-167, Chen *et al.*, (2013), Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369]에 기재된 바와 같은 경험적 링커이다. 일부 실시형태에서, 링커는 링커 설계 데이터베이스 및 컴퓨터 프로그램, 예컨대, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된 문헌[Chen *et al.*, (2013), Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369 및 Crasto *et al.*, (2000), Protein Eng. 13(5):309-312]에 기재된 것을 이용하여 설계될 수 있다.

[0045]

일부 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 합성 링커, 예컨대, PEG이다.

[0046]

다른 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 약 500개 미만의 아미노산 길이, 약 450개의 아미노산 길이, 약 400개의 아미노산 길이, 약 350개의 아미노산 길이, 약 300개의 아미노산 길이, 약 250개의 아미노산 길이, 약 200개의 아미노산 길이, 약 150개의 아미노산 길이, 또는 약 100개의 아미노산 길이이다. 예를 들어, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 약 100, 약 95, 약 90, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 12, 약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 또는 약 2개의 아미노산 길이일 수 있다.

[0047]

다양한 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 글리신 및 세린 잔기(예를 들어, 약 30%, 또는 약 40%, 또는 약 50%, 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%, 또는 약 95%, 또는 약 97% 글리신 및 세린)를 실질적으로 포함한다.

[0048]

다양한 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 항체(예를 들어, IgG, IgA, IgD 및 IgE(하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2)를 포함))의 힌지 영역이다. IgG, IgA, IgD 및 IgE 부류 항체에서 발견되는 힌지 영역은 가요성 스페이서로서 작용하여, Fab 부분이 스페이서에서 자유롭게 이동하는 것을 가능하게 한다. 불변 영역과 대조적으로, 힌지 도메인은 구조적으로 다르며, 즉, 면역글로불린 부류 및 하위부류에서 서열과 길이가 둘 다 다르다. 예를 들어, 힌지 영역의 길이 및 가요성은 IgG 하위부류 간에 다르다. IgG1의 힌지 영역은 아미노산 216 내지 231을 포함하고, 이는 자유롭게 휘어지기 때문에, Fab 단편은 이들의 대칭축 주위를 회전하고, 2개의 중쇄 이황화 브리지 중 첫 번째에 집중되는 구체 내에서 이동한다. IgG2는 IgG1보다 더 짧은 힌지를 갖는데, 이는 12개의 아미노산 잔기 및 4개의 이황화 브리지를 갖는다. IgG2의 힌지 영역은 글리신 잔기를 결여하며, 상대적으로 짧고, 추가적인 중쇄간 이황화 브리지에 의해 안정화되는 강성의 폴리-프롤린 이중 나선을 포함한다. 이들 특성은 IgG2 분자의 가요성을 제한한다. IgG3은 다른 하위부류와 독특한 연장 힌지 영역(IgG1 힌지 길이의 약 4배)이 다르며, 62개의 아미노산을 포함하고(21개의 프롤린 및 11개의 시스테인을 포함), 비가요성의 폴리-프롤린 이중 나선을 형성한다. IgG3에서, Fab 단편은 Fc 단편과는 상대적으로 떨어져 있어서, 보다 큰 가요성을 제공한다. IgG3에서 세장된 힌지는 또한 다른 하위부류에 비해 더 고분자량을 초래한다. IgG4의 힌지 영역은 IgG1의 힌지 영역보다 더 짧고, 이의 가요성은 IgG1과 IgG2의 중간이다. 힌지 영역

의 가요성은 IgG3>IgG1>IgG4>IgG2의 순서로 감소되는 것으로 보고되고 있다. 다른 실시형태에서, 링커는 인간 IgG4로부터 유래될 수 있고, 이량체화(S228P를 포함) 또는 FcRn 결합을 향상시키기 위해 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0049] 결정학적 연구에 따르면, 면역글로불린 힌지 영역은 추가로 기능에 따라 3개의 영역: 상부 힌지 영역, 코어 영역 및 하부 힌지 영역으로 다시 분화될 수 있다. 문헌[Shin *et al.*, 1992 *Immunological Reviews* 130:87] 참조. 상부 힌지 영역은 아미노산 C_{H1}의 카복실 말단으로부터 움직임을 제한하는 힌지 내 제1 잔기, 일반적으로는 두 중쇄 사이에 쇠간 이황화 결합을 형성하는 제1 시스테인 잔기까지를 포함한다. 상부 힌지 영역의 길이는 항체 세그먼트의 가요성과 상관관계가 있다. 코어 힌지 영역은 중쇄간 이황화 브리지를 포함하고, 하부 힌지 영역은 C_{H2} 도메인의 아미노 말단 단부에 결합하며, C_{H2}에서 잔기를 포함한다. 이하 참조. 야생형 인간 IgG1의 코어 힌지 영역은 서열 Cys-Pro-Pro-Cys을 포함하는데, 이는 이황화 결합 형성에 의해 이량체화될 때, 피벗(pivot)으로서 작용하는 것으로 여겨지는 환식 옥타펩타이드를 생성하여, 가요성을 부여한다. 다양한 실시형태에서, 본 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 임의의 항체(예를 들어, IgG, IgA, IgD 및 IgE(하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2)를 포함))의 상부 힌지 영역, 코어 영역 및 하부 힌지 영역 중 1, 또는 2, 또는 3개를 포함한다. 힌지 영역은 또한 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함할 수 있는데, 탄수화물 부착에 대해 다수의 구조적으로 별개 유형의 부위를 포함한다. 예를 들어, IgA1은 힌지 영역의 17-아미노산 세그먼트 내에 5개의 글리코실화 부위를 포함하여, 분비성 면역글로불린에 대한 유리한 특성으로 간주되는 장 프로테아제에 힌지 영역 폴리펩타이드의 내성을 부여한다. 다양한 실시형태에서, 본 발명의 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함한다.

[0050] 다양한 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 항체(예를 들어, IgG, IgA, IgD 및 IgE(하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2)를 포함))의 Fc 도메인을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 인간 IgG4 항체로부터 유래된 힌지-CH2-CH3 Fc 도메인을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 링커(예를 들어, 안정화 도메인)는 인간 IgG1 항체로부터 유래된 힌지-CH2-CH3 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대해 증가된 친화도 및 이에 대해 향상된 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 FcRn에 대한 친화도를 증가시키고 이에 대한 결합을 향상시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이론에 의해 구속되는 것을 원하지는 않지만, FcRn에 대한 증가된 친화도 및 이에 대한 향상된 결합은 존재하는 이형이량체 단백질의 생체내 반감기를 증가시키는 것으로 여겨진다.

[0051] 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 (카바트(Kabat) 넘버링에 따라) 250, 252, 254, 256, 308, 309, 311, 428, 433 또는 434번 아미노산 잔기에서 하나 이상의 아미노산 치환, 또는 이의 등가물을 포함한다. 실시형태에서, 250번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 글루타민으로의 치환이다. 실시형태에서, 252번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 타이로신, 페닐알라닌, 트립토판 또는 트레오닌으로의 치환이다. 실시형태에서, 254번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 트레오닌으로의 치환이다. 실시형태에서, 256번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 세린, 아르기닌, 글루타민, 글루탐산, 아스파르트산 또는 트레오닌으로의 치환이다. 실시형태에서, 308번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 트레오닌으로의 치환이다. 실시형태에서, 309번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 프롤린으로의 치환이다. 실시형태에서, 311번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 세린으로의 치환이다. 실시형태에서, 385번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 아르기닌, 아스파르트산, 세린, 트레오닌, 히스티딘, 라이신, 알라닌 또는 글리신으로의 치환이다. 실시형태에서, 386번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 트레오닌, 프롤린, 아스파르트산, 세린, 라이신, 아르기닌, 아이소류신, 또는 메티오닌으로의 치환이다. 실시형태에서, 387번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 아르기닌, 프롤린, 히스티딘, 세린, 트레오닌 또는 알라닌으로의 치환이다. 실시형태에서, 389번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 프롤린, 세린 또는 아스파라긴으로의 치환이다. 실시형태에서, 428번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 류신으로의 치환이다. 실시형태에서, 433번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 아르기닌, 세린, 아이소류신, 프롤린 또는 글루타민으로의 치환이다. 실시형태에서, 434번 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환은 히스티딘, 페닐알라닌 또는 타이로신으로의 치환이다.

[0052] 일부 실시형태에서, Fc 도메인(예를 들어, IgG 불변 영역을 포함)은 하나 이상의 돌연변이, 예컨대, (카바트 넘버링에 따른) 252, 254, 256, 433, 434 또는 436번 아미노산 잔기에서의 치환을 포함한다. 실시형태에서, IgG 불변 영역은 삼중 M252Y/S254T/T256E 돌연변이 또는 YTE 돌연변이를 포함한다. 다른 실시형태에서, IgG 불변 영역은 삼중 H433K/N434F/Y436H 돌연변이 또는 KFH 돌연변이를 포함한다. 추가 실시형태에서, IgG 불변 영역은 YTE 및 KFH 돌연변이를 조합하여 포함한다.

- [0053] 일부 실시형태에서, 본 발명의 변형된 인간화 항체는 아미노산 잔기 250, 253, 307, 310, 380, 428, 433, 434 및 435번 아미노산 잔기에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG 불변 영역을 포함한다. 예시적인 돌연변이는 T250Q, M428L, T307A, E380A, I253A, H310A, M428L, H433K, N434A, N434F, N434S 및 H435A를 포함한다. 실시 형태에서, IgG 불변 영역은 M428L/N434S 돌연변이 또는 LS 돌연변이를 포함한다. 다른 실시형태에서, IgG 불변 영역은 T250Q/M428L 돌연변이 또는 QL 돌연변이를 포함한다. 다른 실시형태에서, IgG 불변 영역은 N434A 돌연변이를 포함한다. 다른 실시형태에서, IgG 불변 영역은 T307A/E380A/N434A 돌연변이 또는 AAA 돌연변이를 포함한다. 다른 실시형태에서, IgG 불변 영역은 I253A/H310A/H435A 돌연변이 또는 IHH 돌연변이를 포함한다. 다른 실시형태에서, IgG 불변 영역은 H433K/N434F 돌연변이를 포함한다. 다른 실시형태에서, IgG 불변 영역은 M252Y/S254T/T256E 및 H433K/N434F 돌연변이를 조합하여 포함한다.
- [0054] 다양한 실시형태에서, Fc 도메인의 안정성 및/또는 반감기를 증가시키기 위해 돌연변이가 도입된다. 예시적인 Fc 안정화 돌연변이체는 S228P이다. 추가적인 예시적인 Fc 반감기 연장 돌연변이체는 T250Q, M428L, V308T, L309P 및 Q311S이고, 본 링커(예를 들어, 안정화 도메인)은 이들 돌연변이체 중 1, 또는 2, 또는 3, 또는 4, 또는 5개를 포함할 수 있다.
- [0055] 실시형태에서, 전하 분극을 결여하는 코어 도메인은 다음의 서열을 가진다:
- ```
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLSGKEYKCKVSSKGLPSSIEKTISNATGQPREPQVYTLPPSQ
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGLKIEGRMD (서열번호 15)
```
- [0056]
- [0057] IgG 불변 영역 내 추가적인 예시적인 돌연변이는, 예를 들어, 문헌[Robbie, *et al.*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2013), 57(12):6147-6153, Dall'Acqua *et al.*, JBC (2006), 281(33):23514-24, Dall'Acqua *et al.*, Journal of Immunology (2002), 169:5171-80, Ko *et al.* Nature (2014) 514:642-645, Grevys *et al.* Journal of Immunology. (2015), 194(11):5497-508], 및 미국 특허 제7,083,784호에 기재되어 있으며, 이들의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.
- [0058] 다양한 실시형태에서, 링커는 고도의 가요성을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는 가요성일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 링커는 강성의 알파 나선을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는 강성일 수 있다.
- [0059] 다양한 실시형태에서, 링커는 기능성일 수 있다. 예를 들어, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 링커는 폴딩 및/또는 안정성을 개선시키고/시키거나, 발현을 개선시키고/시키거나, 약물 동태학을 개선시키고/시키거나, 본 이형이량체 단백질의 생합성을 개선시킬 수 있다. 다른 예에서, 링커는 세포 유형 또는 위치에 이형이량체 단백질을 표적화하는 작용을 할 수 있다.
- [0060] 실시형태에서, 코어 도메인은 하나 이상의 "노브-인투-홀(Knobs-into-holes)" 아미노산 변화를 포함한다. "노브-인투-홀" 아미노산 변화는 이들의 중쇄의 이형이량체에 대한 항체 조작에서 이미 사용된 합리적 설계 전략이다. 예를 들어, 문헌[Ridgway, J. B. et al. "'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization," *Protein Eng.* 9(7):617-2 (1996) 및 Carter, "Bispecific human IgG by design." *Immunol. Methods*, 248(1-2):7-15 (2001)]을 참조하며, 이들 각각의 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된다. 본 명세서에서, "알파" 중쇄의 CH3 도메인에서 "노브" 및 "베타" 중쇄의 CH3에서 "홀"을 생성하기 위해 아미노산 변화가 조작되며; 대안적으로, 본 명세서에서, "베타" 중쇄의 CH3 도메인에서 "노브" 및 "알파" 중쇄의 CH3에서 "홀"을 생성하기 위해 아미노산 변화가 조작된다. 일례에서, "노브"는 아미노산의 "매우 큰" IMGT 용적 부류에 속하는 타이로신(Y)으로 표시되는 반면, "홀"은 "작은" IMGT 용적 부류에 속하는 트레오닌(T)으로 표시된다. 아미노산의 IMGT 부류의 특성규명은 문헌[Pommie, C. et al., "IMGT standardized criteria for statistical analysis of immunoglobulin V-REGION 아미노산 properties." *J. Mol. Recognit.*, 17, 17-32 (2004)]에 기재되어 있으며, 이의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다. 별개의 중쇄 상에서 2개의 CH3 도메인 간의 계면에서, 베타 중쇄 내 트레오닌(T) T22는 알파 중쇄 내 타이로신(Y) Y86의 수소-결합 거리 이내에 있다. Y86은 T22의 원적적 도메인간 접점이며, 이들 아미노산은 수소 결합에 연루된다. 그러나, Y86은 또한 Y86과의 그리고 이의 맞은편 중쇄 상의 라이신(K) K88과의 수많은 반데르발스 접점을 만든다.
- [0061] 이하에 "노브-인투 홀" 아미노산 변화를 포함하고 본 발명에서 유용한 예시적인 힌지-CH2-CH3이 제공된다. 이하의 예시적인 서열은 IgG1에 기반하며, 추가적인 효과기 및 보체 침묵(complement silencing) 치환: L234A 및

L235A(LALA) 및 선택적으로, P329G; 및 반감기 연장 돌연변이: M252Y, S254T, T256E를 더 포함한다.

[0062] 예시적인 인간 IGHG1 노브 인 홀 "알파 코어 도메인"(T22Y)을 이하에 나타낸다:

```
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP
PSRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYISKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 24)
```

[0063]

[0064] 예시적인 인간 IGHG1 노브 인 홀 "베타 코어 도메인"(Y86T)

```
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP
PSRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYISKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 25)
```

[0065]

[0066] 본 발명에서 유용한 임의의 코어 도메인은 하나 이상의 "노브 인 홀" 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0067] **단백질 서브유닛**

[0068] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 각각의 폴리펩타이드쇄는 제1 단백질의 서브유닛을 포함하며, 이는 전하 분극된 코어 도메인에 의해 제2 단백질의 서브유닛에 연결된다. 전하 분극된 코어 도메인 간의 정전기적 상호작용 시, 서브유닛은 이형이량체화되어 기능적 이량체 제1 단백질 및 기능적 이량체 제2 단백질을 형성한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드쇄는 전하 분극된 코어 도메인을 통해 연결된 기능적 양측 이형이량체 단백질을 형성하는데, 이는 선택적으로 링커(예를 들어, 안정화 도메인), 예컨대, Fc 영역을 포함한다.

[0069] 다양한 실시형태에서, 제1 단백질 및 제2 단백질은 둘 이상의 서브유닛을 갖는 임의의 다량체 단백질일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및 제2 단백질은 사이토카인, 성장 인자 및/또는 호르몬으로부터 선택된다. 이러한 사이토카인, 성장 인자 및 호르몬의 예시적 예는 림포카인, 모노카인, 전통적 폴리펩타이드 호르몬(집락 자극 인자(CSF), 예컨대, 대식세포-CSF(M-CSF)를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않음); 과립구-대식세포-CSF (GM-CSF); 및 과립구-CSF(G-CSF); 인터류킨(IL), 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, IL-18, IL-27 및 IL-35; 인터류킨 수용체, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, IL-2R, IL-3R, IL-4R, IL-5R, IL-6R, IL-7R, IL-9R, IL-10R, IL-11R, IL-12R, IL-13R, IL-15R, IL-17R, IL-18R, IL-20R, IL-21R, IL-22R, IL-23R, IL-27R, IL-35R; 및 EGFR, 인테그린, 뉴로필린, 및 소마토스타틴 수용체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 기타 폴리펩타이드 인자를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 사이토카인, 성장 인자 및 호르몬은 천연 공급원으로부터 얻거나, 재조합 박테리아, 진핵 또는 포유류 세포 배양 시스템 및 천연 서열 사이토카인의 생물학적으로 활성인 동등물로부터 생성된 단백질을 포함한다.

[0070] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 면역-조절제, 예를 들어, 인터류킨 및 인터페론 중 하나 이상이다.

[0071] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은, 예를 들어 IL-18, IL-27 및 IL-35, 또는 이들의 단편, 변이체, 유사체 또는 패밀리-구성원을 포함하는, 인터류킨이다. 인터류킨은 림프구, 단핵구 및 대식세포에 의해 합성되는 다기능성 사이토카인의 그룹이다. 공지된 기능은 면역 세포(예를 들어, T 헬퍼 세포, B 세포, 호산구 및 림프구)증식 자극, 호중구 및 T 림프구의 주화성 및/또는 인터페론의 저해를 포함한다. 인터류킨 활성화는 당 업계에 공지된 분석을 이용하여 결정될 수 있다: 문헌[Matthews *et al.*, in *Lymphokines and Interferons: A Practical Approach*, Clemens *et al.*, eds, IRL Press, Washington, D.C. 1987, pp. 221-225; 및 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20].

[0072] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 소마토스타틴과 같은 호르몬이다.

[0073] 다양한 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 사이토카인, 성장 인자, 및/또는 호르몬에 대한 수용체이다. 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 I형 사이토카인 수용체, II형 사이토카인 수용체, 케모카인 수용체, TGF-베타 수용체, 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리의 수용체 및/또는 타이로신 키나제 슈퍼패밀리의 수용체이다.

[0074] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 I형 사이토카인 수용체이다. I형 사이토카인 수용체는 당 업계에 공지되어 있고, IL2(베타-서브유닛), IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, IL11, IL12, GM-CSF, G-CSF, LIF,

CNTF에 대한 수용체, 및 또한 트롬보포이에틴(TPO), 프로락틴, 및 성장 호르몬에 대한 수용체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 I형 사이토카인 수용체는 GM-CSF 수용체, G-CSF 수용체, LIF 수용체, CNTF 수용체, TPO 수용체 및 I형 IL 수용체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

- [0075] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 II형 사이토카인 수용체이다. II형 사이토카인 수용체는 이중성 서브유닛으로 구성되는 다량체 수용체이고, 주로 인터페론에 대한 수용체이다. 수용체의 이런 패밀리는 인터페론- $\alpha$ , 인터페론- $\beta$  및 인터페론- $\gamma$ , IL10, IL22, 및 조직 인자에 대한 수용체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 II형 사이토카인 수용체는 IFN- $\alpha$  수용체(예를 들어, IFNAR1 및 IFNAR2), IFN- $\beta$  수용체, IFN- $\gamma$  수용체(예를 들어, IFNGR1 및 IFNGR2), 및 II형 IL 수용체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0076] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 G 단백질-결합 수용체이다. 케모카인 수용체는 7개의 막 관통 구조를 갖고, 신호 전달을 위해 G-단백질에 결합된 G 단백질-결합 수용체이다. 케모카인 수용체는 CC 케모카인 수용체, CXC 케모카인 수용체, CX3C 케모카인 수용체, 및 XC 케모카인 수용체(XCR1)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 케모카인 수용체는 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR3B, CXCR4, CXCR5, CCR6, CXCR7, XCR1 및 CX3CR1을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0077] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 TGF-베타 수용체이다. TGF-베�타 수용체는 단일 통과 세린/트레오닌 키나제 수용체이다. TGF-베타 수용체는 TGFBR1, TGFBR2 및 TGFBR3을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0078] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 Ig 슈퍼패밀리 수용체이다. 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리에서 수용체는 면역글로불린과 구조적 상동성을 공유한다. Ig 슈퍼패밀리에서 수용체는, 인터류킨-1 수용체, CSF-1R, PDGFR(예를 들어, PDGFRA 및 PDGFRB) 및 SCFR을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0079] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 B7 슈퍼패밀리 구성원이다. B7 슈퍼패밀리의 구성원은 서로 구조적 상동성을 공유한다. 이 패밀리의 구성원은 CD28, CD80, CD86, ICOS, ICOSL, B7-H3, B7-H4, PD-1, PD-L1, PD-L2 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0080] 일부 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 타이로신 키나제 슈퍼패밀리 수용체이다. 타이로신 키나제 슈퍼패밀리에서 수용체는 당업계에 잘 공지되어 있다. 약 58개의 공지된 수용체 타이로신 키나제(RTK)가 있으며, 이는 20개의 슈퍼패밀리로 그룹화된다. 타이로신 키나제 슈퍼패밀리에서 수용체는 FGF 수용체 및 이들의 다양한 아이소폼, 예컨대, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 및 FGFR5를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0081] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IFNAR1 및/또는 IFNAR2 서브유닛을 포함하는 IFN- $\alpha$ / $\beta$  수용체(IFNAR)이다.
- [0082] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IFNGR1(IFNgR로도 알려짐) 및 IFNGR2 서브유닛을 포함하는 인터페론-감마 수용체(IFNGR)이다.
- [0083] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 VEGFR-1, VEGFR-2 및 VEGFR -3을 포함하는 VEGF 수용체이다.
- [0084] 본 명세서에 개시된 임의의 이형이량체 단백질에서, 아미노- 또는 카복시-말단 상의 단백질은 천연에서 이형이량체이며, 맞은 편 말단 상의 단백질은 천연에서 이형이량체가 아니다.
- [0085] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-1, 예컨대, IL-1R1 및/또는 IL-1RAcP에 대한 수용체이다.
- [0086] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-2, 예컨대, IL-2R  $\alpha$  또는 IL-2R  $\beta$  또는 IL-2R  $\gamma$ 에 대한 수용체이다.
- [0087] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-3 수용체인데, 이는 공통 베타(베타 c 또는 CD131) 서브유닛과 짝지어진 독특한 알파쇄를 갖는 이형이량체이다.
- [0088] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-4에 대한 수용체, 예컨대, 1형 또는 2형 IL-4 수용체이다.
- [0089] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-6에 대한 수용체인데, 이는 리간드-결합 IL-6R쇄

(CD126 또는 IL-6R $\alpha$ ) 및 신호전달 성분 gp130을 포함하는 세포-표면 I형 사이토카인 수용체 복합체이다.

- [0090] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-10에 대한 수용체, 예컨대, IL-10 수용체-1 및 IL-10 수용체-2이다.
- [0091] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-11, 예컨대, IL-11R $\alpha$  또는 IL-11R $\beta$  또는 gp130에 대한 수용체이다.
- [0092] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-12, 예컨대, IL-12R $\beta$  1 및/또는 IL-12R $\beta$  2에 대한 수용체이다.
- [0093] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-13, 예컨대, IL-4 수용체(IL-4R $\alpha$ ) 또는 IL-13R $\alpha$  1에 대한 수용체이다.
- [0094] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-18이다. 다른 예시적 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-18, 예컨대, IL-18R $\alpha$  및/또는 IL-18R $\beta$ 에 대한 수용체이다.
- [0095] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-21에 대한 수용체인데, 이는 IL-21r 및 IL-2rg를 포함하는 리간드-결합 IL-21R 쌍을 포함하는 세포-표면 I형 사이토카인 수용체 복합체이다.
- [0096] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-33에 대한 수용체, 예컨대, ST-2 수용체 또는 IL-1RAcP이다.
- [0097] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-35(예를 들어, IL12 $\alpha$  및 IL27 $\beta$  서브유닛을 포함)이다. 다른 예시적 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 IL-35에 대한 수용체, 예컨대, IL6R $\alpha$  및 gp130 서브유닛을 포함하는 IL-35 수용체이다.
- [0098] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 EGP, 예컨대, EGFR (ErbB1), ErbB2, ErbB3 및 ErbB4에 대한 수용체이다.
- [0099] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 인슐린 또는 인슐린 유사체에 대한 수용체, 예컨대, 인슐린 수용체 및/또는 IGF1 또는 IGF2 수용체이다.
- [0100] 예시적인 실시형태에서, 제1 단백질 및/또는 제2 단백질은 EPO에 대한 수용체, 예컨대, EPO 수용체(EPOR) 수용체 및/또는 에프린 수용체(EphR)이다.
- [0101] 다양한 실시형태에서, 제1 단백질 및 제2 단백질은 가용성(예를 들어, 막 결합되지 않은) 단백질의 도메인을 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 제1 단백질 및 제2 단백질은 신호전달에 수반된 가용성 단백질의 단편(예를 들어, 수용체와 상호작용하는 가용성 단백질의 일부)을 포함할 수 있다.
- [0102] 다양한 실시형태에서, 제1 단백질 및 제2 단백질은 막관통 단백질의 세포외 도메인을 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 세포외 도메인 중 하나는 면역 저해 신호를 전달하고, 세포외 도메인 중 다른 하나는 면역 자극 신호를 전달한다.
- [0103] 일부 실시형태에서, 세포외 도메인은 세포외 환경과 상호작용할 수 있는 막관통 단백질의 일부를 지칭한다. 다양한 실시형태에서, 세포외 도메인은 리간드 또는 수용체에 결합하기에 충분하고 세포에 신호를 효과적으로 전달하는 막관통 단백질의 일부를 지칭한다. 다양한 실시형태에서, 세포외 도메인은 세포 또는 세포막의 외부인 막관통 단백질의 전체 아미노산 서열이다. 다양한 실시형태에서, 세포외 도메인은 세포 또는 세포막의 외부인 막관통 단백질의 일부이며, 당업계에서 공지된 방법(예를 들어, 시험관내 리간드 결합 및/또는 세포 활성화 분석)을 이용하여 분석될 수 있는 바와 같이, 신호전달 및/또는 리간드 결합에 필요하다.
- [0104] 일부 실시형태에서, 면역 저해 신호는 면역 반응을 감소시키거나 제거하는 신호를 지칭한다. 예를 들어, 종양학과 관련하여, 이러한 신호는 항종양 면역을 감소시키거나 제거할 수 있다. 정상 생리적 조건 하에서, 저해 신호는 자가관용의 유지(예를 들어, 자가면역 예방)에서, 또한 면역계가 병원성 감염에 반응할 때 조직을 손상으로부터 보호하는 데 유용하다. 예를 들어, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 면역 저해 신호는, 이러한 저해 신호가 차단될 때, 세포 증식, 사이토카인 생산, 세포 사멸 활성 또는 식세포 활성의 증가를 검출함으로써 확인될 수 있다.
- [0105] 일부 실시형태에서, 면역 자극 신호는 면역 반응을 향상시키는 신호를 지칭한다. 예를 들어, 종양학과 관련하여, 이러한 신호는 항종양 면역을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 면역

자극 신호는 백혈구의 증식, 사이토카인 생산, 사멸 활성화 또는 식세포 활성을 직접 자극함으로써 확인될 수 있다. 구체적 예는 이러한 수용체(각각 IL-2, IL-7, IL-15, IL-17 또는 IL-21)에 대한 리간드를 암호화하는 융합 단백질을 이용하는, 사이토카인 수용체, 예컨대, IL-2R, IL-7R, IL-15R, IL-17R 또는 IL-21R의 직접적 자극을 포함한다. 이들 수용체 중 임의의 하나로부터의 자극은 개개 T 세포 서브세트의 증식 및 사이토카인 생산을 직접적으로 자극할 수 있다.

[0106] 일부 실시형태에서, 세포의 도메인은 해당 수용체의 리간드에 의해 신호전달을 경쟁적으로 저해하기 위해 가용성 단백질을 생산하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 이하로 제한되는 것은 아니지만, PD-L1 또는 PD-L2의 경쟁적 저해는 PD-1을 이용하여 달성될 수 있거나, 또는 PVR의 경쟁적 저해는 TIGIT를 이용하여 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포의 도메인은 인공 신호전달을 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0107] 일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 면역 저해 신호를 전달하거나 마스킹한다(mask). 일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 면역 자극 신호를 전달하거나 마스킹한다.

[0108] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 2개의 독립적 결합 도메인을 포함하며, 각각은 이형이량체 인간 단백질의 하나의 서브유닛으로부터 유래된다. 본 발명의 이형이량체 단백질의 부분으로서 형성될 수 있는 예시적인 단백질을 표 1에 제공한다. 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 표 1에 제공된 예시적인 단백질 중 하나를 가진다. 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 표 1에 제공된 예시적인 단백질 중 2개를 가진다.

표 1

본 조성물 및 방법에 혼입될 수 있는 예시적인 단백질은 하기를 포함한다(본 명세서에 사용되는 바와 같은, "유입물"은 유니프루트 데이터베이스의 단백질 유입물을 지칭하고, "유입명"은 유니프루트 데이터베이스의 단백질 유입물을 지칭함):

| 유입물    | 유입명          | 단백질명                                                                                                                                                                | 유전자명                                 |
|--------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| P00533 | EGFR<br>_인간  | 표피 성장 인자 수용체(EC 2.7.10.1)(원발암유전자 c-ErbB-1)(수용체 타이로신-단백질 키나제 erbB-1)                                                                                                 | EGFR<br>ERBB<br>ERBB1<br>HER1        |
| P49768 | PSN1<br>_인간  | 프레세닐린-1 (PS-1)(EC 3.4.23-)(단백질 S182) [하기로 절단됨: 프레세닐린-1 NTF 서브유닛; 프레세닐린-1 CTF 서브유닛; 프레세닐린-1 CTF12 (PS1-CTF12)]                                                       | PSEN1<br>AD3<br>PS1<br>PSNL1         |
| P13569 | CFTR<br>_인간  | 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절자(CFTR)(ATP-결합 카세트 서브-패밀리 C 구성원 7)(통로 전도도-제어 ATPase)(EC 3.6.3.49)(cAMP-의존적 염소이온 통로)                                                                | CFTR<br>ABCC7                        |
| P04626 | ERBB2<br>_인간 | 수용체 타이로신-단백질 키나제 erbB-2(EC 2.7.10.1)(전이성 림프절 유전자 19 단백질)(MLN 19)(원발암유전자 Neu)(원발암유전자 c-ErbB-2)(타이로신 키나제-유형 세포 표면 수용체 HER2)(p185erbB2)(CD 항원 CD340)                   | ERBB2<br>HER2<br>MLN19<br>NEU<br>NGL |
| P08581 | MET<br>_인간   | 간세포 성장 인자 수용체(HGF 수용체)(EC 2.7.10.1)(HGF/SF 수용체)(원발암유전자 c-Met)(산란 인자 수용체)(SF 수용체)(타이로신-단백질 키나제 Met)                                                                  | MET                                  |
| P17861 | XBP1<br>_인간  | X-박스-결합 단백질 1 (XBP-1)(Tax-반응 요소-결합 단백질 5)(TREB-5) [하기로 절단됨: X-박스-결합 단백질 1, 세포질 형태; X-박스-결합 단백질 1, 관상형]                                                              | XBP1<br>TREB5<br>XBP2                |
| P05106 | ITB3<br>_인간  | 인테그린 베타-3(혈소판 막 당단백질 IIIa)(GPIIIa)(CD 항원 CD61)                                                                                                                      | ITGB3<br>GP3A                        |
| P05556 | ITB1<br>_인간  | 인테그린 베타-1 (피브로넥틴 수용체 서브유닛 베타)(당단백질 IIa)(GPIIA)(VLA-4 서브유닛 베타)(CD 항원 CD29)                                                                                           | ITGB1<br>FNBR<br>MDF2<br>MSK12       |
| P46531 | NOTC1<br>_인간 | 신경원성 좌위 notch 상동체 단백질 1(Notch 1)(hN1)(전좌-연관 notch 단백질 TAN-1)[하기로 절단됨: Notch 1 세포외 절단(NEXT); Notch 1 세포내 도메인(NICD)]                                                  | NOTCH1<br>TAN1                       |
| P16671 | CD36<br>_인간  | 혈소판 당단백질 4(지방산 자리옮김효소)(FAT)(당단백질 IIb)(GPIIb)(백혈구 분화 항원 CD36)(PAS IV)(PAS-4)(혈소판 콜라겐 수용체)(혈소판 당단백질 IV)(GPIV)(트롬보스폰딘 수용체)(CD 항원 CD36)                                 | CD36<br>GP3B<br>GP4                  |
| Q15303 | ERBB4<br>_인간 | 수용체 타이로신-단백질 키나제 erbB-4 (EC 2.7.10.1)(원발암유전자-유사 단백질 c-ErbB-4)(타이로신 키나제-유형 세포 표면 수용체 HER4)(p180erbB4) [하기로 절단됨: ERBB4 세포내 도메인 (4ICD)(E4ICD)(s80HER4)]                | ERBB4<br>HER4                        |
| Q02763 | TIE2<br>_인간  | 안지오프로테틴-1 수용체(EC 2.7.10.1)(내피 타이로신 키나제)(내막 내피세포 키나제)(Ig 및 EGF 상동체 도메인-2 를 갖는 타이로신 키나제)(타이로신-단백질 키나제 수용체 TEK)(타이로신-단백질 키나제 수용체 TIE-2)(hTIE2)(p140 TEK)(CD 항원 CD202b) | TEK<br>TIE2<br>VMCM<br>VMCM1         |
| Q00206 | TLR4<br>_인간  | Toll-유사 수용체 4 (hToll)(CD 항원 CD284)                                                                                                                                  | TLR4                                 |

[0109]

|        |              |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                      |
|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Q14118 | DAG1<br>_인간  | 디스트로글리칸(디스트로핀-연관 당단백질 1) [하기로 절단됨: 알파-디스트로글리칸 (알파-DG); 베타-디스트로글리칸 (베타-DG)]                                                                                                                                                                     | DAG1                                                 |
| P16473 | TSHR<br>_인간  | 티로트로핀 수용체(갑상선-자극 호르몬 수용체)(TSH-R)                                                                                                                                                                                                               | TSHR<br>LGR3                                         |
| Q99527 | GP1R<br>_인간  | G-단백질 결합 에스트로겐 수용체 1(화학유인물질 수용체-유사 2)(유동-유도 내피 G-단백질 결합 수용체 1)(FEG-1)(G 단백질-결합 에스트로겐 수용체 1)(G-단백질 결합 수용체 30)(GPCR-Br)(IL8-관련 수용체 DRY12)(렘프구-유래 G-단백질 결합 수용체)(LYGPR)(락 에스트로겐 수용체)(mER)                                                          | GP1R<br>CEPR<br>CMKRL2<br>DRY12<br>GP1R<br>GPR30     |
| P17948 | VGFR1<br>_인간 | 혈관 내피 성장 인자 수용체 1 (VEGFR-1)(EC 2.7.10.1)(Fms-유사 타이로신 키나제 1)(FLT-1)(타이로신-단백질 키나제 FRT)(타이로신-단백질 키나제 수용체 FLT)(FLT)(혈관 투과 인자 수용체)                                                                                                                  | FLT1<br>FLT<br>FRT<br>VEGFR1                         |
| Q9UM47 | NOTC3<br>_인간 | 신경원성 좌위 notch 상동체 단백질 3 (Notch 3) [하기로 절단됨: Notch 3 세포외 절단; Notch 3 세포내 도메인]                                                                                                                                                                   | NOTCH3                                               |
| P21860 | ERBB3<br>_인간 | 수용체 타이로신-단백질 키나제 erbB-3 (EC 2.7.10.1)(원발암유전자-유사 단백질 c-ErbB-3)(타이로신 키나제-유형 세포 표면 수용체 HER3)                                                                                                                                                      | ERBB3<br>HER3                                        |
| P01920 | DQB1<br>_인간  | HLA 클래스 II 주요조직적합 항원, DQ 베타 1쇄(MHC 클래스 II 항원 DQB1)                                                                                                                                                                                             | HLA-DQB1<br>HLA-DQB                                  |
| P06756 | ITAV<br>_인간  | 인테그린 알파-V (비트로넥틴 수용체)(비트로넥틴 수용체 서브유닛 알파)(CD 항원 CD51) [하기로 절단됨: 인테그린 알파-V 중쇄; 인테그린 알파-V 경쇄]                                                                                                                                                     | ITGAV<br>MSK8<br>VNRA<br>VTNR                        |
| Q9H251 | CAD23<br>_인간 | 카데린-23(오토카데린)                                                                                                                                                                                                                                  | CDH23<br>KIAA1774<br>KIAA1812<br>UNQ1894/<br>PRO4340 |
| Q07954 | LRP1<br>_인간  | 프로(Pro)저밀도 지방단백질 수용체-관련 단백질 1 (LRP-1)(알파-2-마크로글로불린 수용체)(A2MR)(아포지방단백질 E 수용체)(APOER)(CD 항원 CD91) [하기로 절단됨: 저밀도 지방단백질 수용체-관련 단백질 1 85 kDa 서브유닛 (LRP-85); 저밀도 지방단백질 수용체-관련 단백질 1 515 kDa 서브유닛 (LRP-515); 저밀도 지방단백질 수용체-관련 단백질 1 세포내 도메인 (LRPICD)] | LRP1<br>A2MR<br>APR                                  |
| O60603 | TLR2<br>_인간  | Toll-유사 수용체 2 (Toll/인터류킨-1 수용체-유사 단백질 4)(CD 항원 CD282)                                                                                                                                                                                          | TLR2<br>TIL4                                         |
| P04839 | CY24B<br>_인간 | 사이토크롬 b-245 중쇄 (EC 1.-.-)(CGD91-phox)(사이토크롬 b(558) 서브유닛 베타)(사이토크롬 b558 서브유닛 베타)(헴-결합 막 당단백질 gp91phox)(NADPH 옥시다제 2)(호중구 사이토크롬 b 91 kDa 폴리펩타이드)(수퍼옥사이드-생성 NADPH 옥시다제 중쇄 서브유닛)(gp91-1)(gp91-phox)(p22 식세포 B-사이토크롬)                               | CYBB<br>NOX2                                         |
| P04233 | HG2A<br>_인간  | HLA 클래스 II 주요조직적합 항원 감마쇄(HLA-DR 항원-연관 비변이체쇄)(Ia 항원-연관 비변이체쇄)(II)(p33)(CD 항원 CD74)                                                                                                                                                              | CD74<br>DHLA                                         |
| P13746 | 1A11<br>_인간  | HLA 클래스 I 주요조직적합 항원, A-11 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 A*11)                                                                                                                                                                                              | HLA-A<br>HLAA                                        |
| P18462 | 1A25<br>_인간  | HLA 클래스 I 주요조직적합 항원, A-25 알파쇄 (HLA 클래스 I 주요조직적합 항원, A-10 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 A*25)                                                                                                                                                               | HLA-A<br>HLAA                                        |

[0110]

|        |              |                                                                                                |                         |
|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| P16188 | 1A30<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-30 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 A*30)                                               | HLA-A<br>HLAA           |
| P30457 | 1A66<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-66 알파쇄 (Aw-66)(HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-10 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 A*66)          | HLA-A<br>HLAA           |
| P10316 | 1A69<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-69 알파쇄 (Aw-69)(HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-28 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 A*69)          | HLA-A<br>HLAA           |
| Q09160 | 1A80<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-80 알파쇄 (Aw-80)(HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-1 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 A*80)           | HLA-A<br>HLAA           |
| P30460 | 1B08<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-8 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*8)                                                 | HLA-B<br>HLAB           |
| P30685 | 1B35<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-35 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*35)                                               | HLA-B<br>HLAB           |
| P08195 | 4F2<br>_인간   | 4F2 세포표면 항원 중쇄 (4F2hc)(4F2 중쇄 항원)(림프구 활성화 항원 4F2 거대 세포수용체)(용질 운반체 패밀리 3 구성원 2)(CD 항원 CD98)     | SLC3A2<br>MDU1          |
| P28222 | 5HT1B<br>_인간 | 5-하이드록시트립타민수용체 1B (5-HT-1B)(5-HT1B)(S12)(세로토닌 1D 베타 수용체)(5-HT-1D-베타)(세로토닌 수용체 1B)              | HTR1B<br>HTR1DB         |
| P28221 | 5HT1D<br>_인간 | 5-하이드록시트립타민수용체 1D (5-HT-1D)(5-HT1D)(세로토닌 1D 알파 수용체)(5-HT-1D-알파)(세로토닌 수용체 1D)                   | HTR1D<br>HTR1DA<br>HTRL |
| O14678 | ABCD4<br>_인간 | ATP-결합 카세트 서브-패밀리 D 구성원 4 (PMP70-관련 단백질)(P70R)(퍼옥시좀 막 단백질 1-유사)(PXMP1-L)(퍼옥시좀 막 단백질 69)(PMP69) | ABCD4<br>PXMP1L         |
| P30462 | 1B14<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-14 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*14)                                               | HLA-B<br>HLAB           |
| P30466 | 1B18<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-18 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*18)                                               | HLA-B<br>HLAB           |
| Q04826 | 1B40<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-40 알파쇄 (Bw-60)(MHC 클래스 I 항원 B*40)                                        | HLA-B<br>HLAB           |
| P30480 | 1B42<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-42 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*42)                                               | HLA-B<br>HLAB           |
| P30484 | 1B46<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-46 알파쇄 (Bw-46)(MHC 클래스 I 항원 B*46)                                        | HLA-B<br>HLAB           |
| P30487 | 1B49<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-49 알파쇄 (HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-21 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 B*49)                 | HLA-B<br>HLAB           |
| P18464 | 1B51<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-51 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*51)                                               | HLA-B<br>HLAB           |
| P30495 | 1B56<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-56 알파쇄 (Bw-22)(Bw-56)(MHC 클래스 I 항원 B*56)                                 | HLA-B<br>HLAB           |
| P30498 | 1B78<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-78 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*78)                                               | HLA-B<br>HLAB           |
| Q29718 | 1B82<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-82 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*82)                                               | HLA-B<br>HLAB           |
| P30501 | 1C02<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-2 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*2)                                               | HLA-C<br>HLAC           |

[0111]

|        |              |                                                                            |                      |
|--------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| P30504 | 1C04<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-4 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*4)                           | HLA-C<br>HLAC        |
| P01912 | 2B13<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-3쇄 (클론 P2-베타-3)(MHC 클래스 II 항원 DRB1*3)            | HLA-DRB1             |
| P13760 | 2B14<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-4 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB1*4)(DR-4)(DR4)          | HLA-DRB1             |
| P01911 | 2B1F<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-15 베타쇄 (DW2.2/DR2.2)(MHC 클래스 II 항원 DRB1*15)      | HLA-DRB1<br>HLA-DRB2 |
| P01892 | 1A02<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-2 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 A*2)                             | HLA-A<br>HLAA        |
| P03989 | 1B27<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-27 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*27)                           | HLA-B<br>HLAB        |
| P13761 | 2B17<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-7 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB1*7)(DR-7)(DR7)          | HLA-DRB1             |
| Q9TQE0 | 2B19<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-9 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB1*9)(DR-9)(DR9)          | HLA-DRB1             |
| P20039 | 2B1B<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-11 베타쇄 (DR-5)(DR5)(DRw11)(MHC 클래스 II 항원 DRB1*11) | HLA-DRB1             |
| O75027 | ABCB7<br>_인간 | ATP-결합 카세트 서브-패밀리 B 구성원 7, 미토콘드리아 (ATP-결합 카세트 수송체 7)(ABC 수송체 7 단백질)        | ABCB7<br>ABC7        |
| P16189 | 1A31<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-31 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 A*31)                           | HLA-A<br>HLAA        |
| P30456 | 1A43<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-43 알파쇄 (Aw-43)(MHC 클래스 I 항원 A*43)                    | HLA-A<br>HLAA        |
| P30459 | 1A74<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-74 알파쇄 (Aw-19)(Aw-74)(MHC 클래스 I 항원 A*74)             | HLA-A<br>HLAA        |
| P18463 | 1B37<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-37 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*37)                           | HLA-B<br>HLAB        |
| P30483 | 1B45<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-45 알파쇄 (Bw-45)(MHC 클래스 I 항원 B*45)                    | HLA-B<br>HLAB        |
| P30485 | 1B47<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-47 알파쇄 (Bw-47)(MHC 클래스 I 항원 B*47)                    | HLA-B<br>HLAB        |
| P30486 | 1B48<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-48 알파쇄 (Bw-48)(MHC 클래스 I 항원 B*48)                    | HLA-B<br>HLAB        |
| P30491 | 1B53<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-53 알파쇄 (Bw-53)(MHC 클래스 I 항원 B*53)                    | HLA-B<br>HLAB        |
| Q29940 | 1B59<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-59 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*59)                           | HLA-B<br>HLAB        |
| Q31612 | 1B73<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-73 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*73)                           | HLA-B<br>HLAB        |
| Q31610 | 1B81<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-81 알파쇄 (B*DT)(MHC 클래스 I 항원 B*81)                     | HLA-B<br>HLAB        |
| P30499 | 1C01<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-1 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*1)                           | HLA-C<br>HLAC        |

[0112]

|        |             |                                                                                       |                                |
|--------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Q9TNN7 | 1C05<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-5 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*5)                                      | HLA-C<br>HLAC                  |
| P30508 | 1C12<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-12 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*12)                                    | HLA-C<br>HLAC                  |
| Q29865 | 1C18<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-18 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*18)                                    | HLA-C<br>HLAC                  |
| Q5Y7A7 | 2B1D<br>_인간 | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-13 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB1*13)(DR-13)(DR13)                 | HLA-DRB1                       |
| Q29974 | 2B1G<br>_인간 | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-16 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB1*16)(DR-16)(DR16)                 | HLA-DRB1                       |
| Q9NS82 | AAA1<br>_인간 | Asc-형 아미노산 수송체 1 (Asc-1)(용질 운반체 패밀리 7 구성원 10)                                         | SLC7A10<br>ASC1                |
| P30447 | 1A23<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-23 알파쇄 (HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-9 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 A*23)         | HLA-A<br>HLAA                  |
| P30450 | 1A26<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-26 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 A*26)                                      | HLA-A<br>HLAA                  |
| P10314 | 1A32<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-32 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 A*32)                                      | HLA-A<br>HLAA                  |
| P30455 | 1A36<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-36 알파쇄 (Aw-36)(MHC 클래스 I 항원 A*36)                               | HLA-A<br>HLAA                  |
| P30461 | 1B13<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-13 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*13)                                      | HLA-B<br>HLAB                  |
| P30464 | 1B15<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-15 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*15)                                      | HLA-B<br>HLAB                  |
| P30475 | 1B39<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-39 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*39)                                      | HLA-B<br>HLAB                  |
| P30479 | 1B41<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-41 알파쇄 (Bw-41)(MHC 클래스 I 항원 B*41)                               | HLA-B<br>HLAB                  |
| P30481 | 1B44<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-44 알파쇄 (Bw-44)(MHC 클래스 I 항원 B*44)                               | HLA-B<br>HLAB                  |
| P30488 | 1B50<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-50 알파쇄 (Bw-50)(HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-21 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 B*50) | HLA-B<br>HLAB                  |
| P30490 | 1B52<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-52 알파쇄 (Bw-52)(HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-5 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 B*52)  | HLA-B<br>HLAB                  |
| P30493 | 1B55<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-55 알파쇄 (Bw-55)(HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-12 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 B*55) | HLA-B<br>HLAB<br>CDABP006<br>7 |
| P18465 | 1B57<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-57 알파쇄 (Bw-57)(MHC 클래스 I 항원 B*57)                               | HLA-B<br>HLAB                  |
| Q29836 | 1B67<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-67 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*67)                                      | HLA-B<br>HLAB                  |
| P10319 | 1B58<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-58 알파쇄 (Bw-58)(MHC 클래스 I 항원 B*58)                               | HLA-B<br>HLAB                  |
| P04222 | 1C03<br>_인간 | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-3 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*3)                                      | HLA-C<br>HLAC                  |

[0113]

|        |              |                                                                                       |                             |
|--------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Q29963 | 1C06<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-6 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*6)                                      | HLA-C HLAC                  |
| P30505 | 1C08<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-8 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*8)                                      | HLA-C HLAC                  |
| Q07000 | 1C15<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-15 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*15)                                    | HLA-C HLAC                  |
| Q95604 | 1C17<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-17 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*17)                                    | HLA-C D6S204 HLA-JY3 HLAC   |
| Q95365 | 1B38<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-38 알파쇄 (Bw-4)(MHC 클래스 I 항원 B*38)                                | HLA-B HLAB                  |
| P30492 | 1B54<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-54 알파쇄 (Bw-22)(Bw-54)(MHC 클래스 I 항원 B*54)                        | HLA-B HLAB                  |
| P10321 | 1C07<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-7 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*7)                                      | HLA-C HLAC                  |
| P30510 | 1C14<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-14 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*14)                                    | HLA-C HLAC                  |
| Q29960 | 1C16<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, Cw-16 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 Cw*16)                                    | HLA-C HLAC                  |
| P04229 | 2B11<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-1 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB1*1)(DR-1)(DR1)                     | HLA-DRB1                    |
| Q30167 | 2B1A<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-10 베타쇄 (DRw10)(MHC 클래스 II 항원 DRB1*10)                       | HLA-DRB1                    |
| Q9GIY3 | 2B1E<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-14 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB1*14)(DR-14)(DR14)                 | HLA-DRB1                    |
| P08908 | 5HT1A<br>_인간 | 5-하이드록시트립타민수용체 1A (5-HT-1A)(5-HT1A)(G-21)(세로토닌 수용체 1A)                                | HTR1A ADRB2RL1 ADRBRL1      |
| Q96PE1 | AGRA2<br>_인간 | 접착 G 단백질-결합 수용체 A2 (G-단백질 결합 수용체 124)(종양 내피 마커 5)                                     | ADGRA2 GPR124 KIAA1531 TEM5 |
| P05534 | 1A24<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-24 알파쇄 (Aw-24)(HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-9 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 A*24)  | HLA-A HLAA                  |
| P30512 | 1A29<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-29 알파쇄 (Aw-19)(MHC 클래스 I 항원 A*29)                               | HLA-A HLAA                  |
| P16190 | 1A33<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-33 알파쇄 (Aw-19)(Aw-33)(MHC 클래스 I 항원 A*33)                        | HLA-A HLAA                  |
| P30453 | 1A34<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-34 알파쇄 (Aw-34)(HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-10 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 A*34) | HLA-A HLAA                  |
| P01891 | 1A68<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-68 알파쇄 (Aw-68)(HLA 클래스 I 구조적적합 항원, A-28 알파쇄)(MHC 클래스 I 항원 A*68) | HLA-A HLAA                  |
| P01889 | 1B07<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, B-7 알파쇄 (MHC 클래스 I 항원 B*7)                                        | HLA-B HLAB                  |

[0114]

|        |              |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                           |
|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Q95IE3 | 2B1C<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-12 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB1*12)(DR-12)(DR12)                                                                                                                                                                                                  | HLA-DRB1                                                  |
| Q99965 | ADAM2<br>_인간 | 디스인테그린 및 메탈로프로테이나제 도메인-함유 단백질 2 (ADAM 2)(압/고환 항원 15)(CT15)(퍼틸린 서브유닛 베타)(PH-30)(PH30)(PH30-베타)                                                                                                                                                                          | ADAM2<br>FTNB                                             |
| Q30134 | 2B18<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DRB1-8 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB1*8)(DR-8)(DR8)(DRw8)                                                                                                                                                                                                | HLA-DRB1                                                  |
| Q9UHX3 | AGRE2<br>_인간 | 접착 G 단백질-결합 수용체 E2 (EGF-유사 모듈 수용체 2)(EGF-유사 모듈-함유 류신-유사 호르몬 수용체-유사 2)(CD 항원 CD312)                                                                                                                                                                                     | ADGRE2<br>EMR2                                            |
| O60242 | AGRB3<br>_인간 | 접착 G 단백질-결합 수용체 B3 (뇌-특이적 혈관형성 저해제 3)                                                                                                                                                                                                                                  | ADGRB3<br>BAI3<br>KIAA0550                                |
| Q96F25 | ALG14<br>_인간 | UDP-N-아세틸글루코사민 트랜스퍼라제 서브유닛 ALG14 상동체                                                                                                                                                                                                                                   | ALG14                                                     |
| Q9Y653 | AGRG1<br>_인간 | 접착 G-단백질 결합 수용체 G1 (G-단백질 결합 수용체 56)(단백질 TM7XN1) [하기로 절단됨: ADGRG1 N-말단 단편 (ADGRG1 NT)(GPR56 N-말단 단편)(GPR56 NT)(GPR56(N))(GPR56 세포외 서브유닛)(GPR56 서브유닛 알파); ADGRG1 C-말단 단편 (ADGRG1 CT)(GPR56 C-말단 단편)(GPR56 CT)(GPR56(C))(GPR56 칠(7)-막관통 서브유닛)(GPR56 7TM)(GPR56 서브유닛 베타)] | ADGRG1<br>GPR56<br>TM7LN4<br>TM7XN1<br>UNQ540/P<br>RO1083 |
| Q8IZF2 | AGRF5<br>_인간 | 접착 G 단백질-결합 수용체 F5 (G-단백질 결합 수용체 116)                                                                                                                                                                                                                                  | ADGRF5<br>GPR116<br>KIAA0758                              |
| O60241 | AGRB2<br>_인간 | 접착 G 단백질-결합 수용체 B2 (뇌-특이적 혈관형성 저해제 2)                                                                                                                                                                                                                                  | ADGRB2<br>BAI2                                            |
| Q86SQ3 | AGRE4<br>_인간 | 추정 접착 G 단백질-결합 수용체 E4P (EGF-유사 모듈 수용체 4)(EGF-유사 모듈-함유 류신-유사 호르몬 수용체-유사 4)(G-단백질 결합 수용체 127)(G-단백질 결합 수용체 PGR16)                                                                                                                                                        | ADGRE4P<br>EMR4<br>EMR4P<br>GPR127<br>PGR16               |
| Q8IZP9 | AGRG2<br>_인간 | 접착 G-단백질 결합 수용체 G2 (G-단백질 결합 수용체 64)(인간 부고환-특이적 단백질 6)(He6)                                                                                                                                                                                                            | ADGRG2<br>GPR64<br>HE6<br>TM7LN2                          |
| Q9HBW9 | AGRL4<br>_인간 | 접착 G 단백질-결합 수용체 L4 (EGF, 라트로필린 및 7 막관통 도메인-함유 단백질 1)(EGF-TM7-라트로필린-관련 단백질)(ETL 단백질)                                                                                                                                                                                    | ADGRL4<br>ELTD1<br>ETL<br>UNQ202/P<br>RO228               |
| Q16853 | AOC3<br>_인간  | 막 1 차 아민 옥시다제(EC 1.4.3.21)(구리 아민 옥시다제)(HPAO)(세미카바자이드-민감성 옥시다제)(SSAO)(혈관 접착 단백질 1)(VAP-1)                                                                                                                                                                               | AOC3<br>VAP1                                              |
| Q9BY15 | AGRE3<br>_인간 | 접착 G 단백질-결합 수용체 E3 (EGF-유사 모듈 수용체 3)(EGF-유사 모듈-함유 류신-유사 호르몬 수용체-유사 3)                                                                                                                                                                                                  | ADGRE3<br>EMR3<br>UNQ683/P<br>RO1562                      |

[0115]

|        |               |                                                                                                                                                                                           |                                              |
|--------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Q94910 | AGRL1<br>_인간  | 접착 G 단백질-결합 수용체 L1 (칼슘-독립적 알파-라트로톡신 수용체 1)(CIRL-1)(라트로필린-1)(렉토메딘-2)                                                                                                                       | ADGRL1<br>KIAA0821<br>LEC2<br>LPHN1          |
| O95490 | AGRL2<br>_인간  | 접착 G 단백질-결합 수용체 L2 (칼슘-독립적 알파-라트로톡신 수용체 2)(CIRL-2)(라트로필린-상동체 1)(라트로필린-2)(렉토메딘-1)                                                                                                          | ADGRL2<br>KIAA0786<br>LEC1<br>LPHH1<br>LPHN2 |
| Q86WK6 | AMGO1<br>_인간  | 암포테린-유도 단백질 1 (AMIGO-1)(Alivin-2)                                                                                                                                                         | AMIGO1<br>ALI2<br>AMIGO<br>KIAA1163          |
| P21397 | AOFA<br>_인간   | 아민 옥시다제 [플라빈-함유] A (EC 1.4.3.4)(모노아민 옥시다제 A형)(MAO-A)                                                                                                                                      | MAOA                                         |
| P27338 | AOFB<br>_인간   | 아민 옥시다제 [플라빈-함유] B (EC 1.4.3.4)(모노아민 옥시다제 B형)(MAO-B)                                                                                                                                      | MAOB                                         |
| Q99941 | ATF6B<br>_인간  | 환식 AMP-의존적 전사 인자 ATF-6 베타 (cAMP-의존적 전사 인자 ATF-6 베타)(활성화 전사 인자 6 베타)(ATF6-베타)(단백질 G13)(cAMP 반응 요소-결합 단백질-관련 단백질)(Creb-rp)(cAMP-반응 요소-결합 단백질-유사 1) [하기로 절단됨: 가공된 환식 AMP-의존적 전사 인자 ATF-6 베타] | ATF6B<br>CREBL1<br>G13                       |
| Q15041 | ARL6P1<br>_인간 | ADP-리보실화 인자-유사 단백질 6-상호작용 단백질 1 (ARL-6-상호작용 단백질 1)(Aip-1)(소포체 막 내 세포자멸사 조절자)                                                                                                              | ARL6IP1<br>ARL6IP<br>ARMER<br>KIAA0069       |
| P18850 | ATF6A<br>_인간  | 환식 AMP-의존적 전사 인자 ATF-6 알파 (cAMP-의존적 전사 인자 ATF-6 알파)(활성화 전사 인자 6 알파)(ATF6-알파) [하기로 절단됨: 가공된 환식 AMP-의존적 전사 인자 ATF-6 알파]                                                                     | ATF6                                         |
| Q9UHQ4 | BAP29<br>_인간  | B-세포 수용체-결합 단백질 29 (BCR-결합 단백질 29)(Bap29)                                                                                                                                                 | BCAP29<br>BAP29                              |
| P82251 | BAT1<br>_인간   | b(0,+)-형 아미노산 수송체 1 (b(0,+)-AT1)(당단백질-결합 아미노산 수송체 b0,+AT1)(용질 운반체 패밀리 7 구성원 9)                                                                                                            | SLC7A9<br>BAT1                               |
| P51572 | BAP31<br>_인간  | B-세포 수용체-결합 단백질 31 (BCR-결합 단백질 31)(Bap31)(6C6-AG 종양-연관 항원)(단백질 CDM)(p28)                                                                                                                  | BCAP31<br>BAP31<br>DXS1357E                  |
| O60238 | BNIP3L<br>_인간 | BCL2/아데노바이러스 E1B 19 kDa 단백질-상호작용 단백질 3-유사 (아데노바이러스 E1B19K-결합 단백질 B5)(BCL2/아데노바이러스 E1B 19 kDa 단백질-상호작용 단백질 3A)(NIP3-유사 단백질 X)(NIP3L)                                                       | BNIP3L<br>BNIP3A<br>BNIP3H<br>NIX            |
| Q9UMX3 | BOK<br>_인간    | Bcl-2-관련 난소 살해 단백질 (hBOK)(Bcl-2-유사 단백질 9)(Bcl2-L-9)                                                                                                                                       | BOK<br>BCL2L9                                |

[0116]

|        |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |
|--------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| P15291 | B4GT1<br>_인간 | 베타-1,4-갈락토실트랜스퍼라제 1 (베타-1,4-GalTase 1)(베타 4Gal-T1)(b4Gal-T1)(EC 2.4.1.-(UDP-Gal:베타-GlcNAc 베타-1,4-갈락토실트랜스퍼라제 1)(UDP-갈락토스:베타-N-아세틸글루코사민 베타-1,4-갈락토실트랜스퍼라제 1) [하기로 절단됨: 가공된 베타-1,4-갈락토실트랜스퍼라제 1] [하기를 포함함: 락토스 신타제 A 단백질 (EC 2.4.1.22); N-아세틸락토사민 신타제 (EC 2.4.1.90)(Nal 신타제); 베타-N-아세틸글루코사민일글루코펩타이드 베타-1,4-갈락토실트랜스퍼라제 (EC 2.4.1.38); 베타-N-아세틸글루코사민일-당지질 베타-1,4-갈락토실트랜스퍼라제 (EC 2.4.1.-)] | B4GALT1<br>GGTB2             |
| Q12983 | BNIP3<br>_인간 | BCL2/아데노바이러스 E1B 19 kDa 단백질-상호작용 단백질 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | BNIP3<br>NIP3                |
| Q16602 | CALRL<br>_인간 | 칼시토닌 유전자-관련 펩타이드 1 형 수용체(CGRP 1 형 수용체)(칼시토닌 수용체-유사 수용체)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CALCRL<br>CGRPR              |
| P10966 | CD8B<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD8 베타쇄 (CD 항원 CD8b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | CD8B<br>CD8B1                |
| P09693 | CD3G<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD3 감마쇄 (T-세포 수용체 T3 감마쇄)(CD 항원 CD3g)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | CD3G<br>T3G                  |
| P60033 | CD81<br>_인간  | CD81 항원 (26 kDa 세포 표면 단백질 TAPA-1)(항증식 항체 1 의 표적)(테트라스판-28)(Tspan-28)(CD 항원 CD81)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | CD81<br>TAPA1<br>TSPAN28     |
| P01732 | CD8A<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD8 알파쇄 (T-림프구 분화 항원 T8/Leu-2)(CD 항원 CD8a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CD8A<br>MAL                  |
| P06126 | CD1A<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD1a (T-세포 표면 항원 T6/Leu-6)(hTa1 흉선세포 항원)(CD 항원 CD1a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | CD1A                         |
| P40259 | CD79B<br>_인간 | B-세포 항원 수용체 복합체-결합 단백질 베타쇄 (B-세포-특이적 당단백질 B29)(Ig-베타)(면역글로불린-연관 B29 단백질)(CD 항원 CD79b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CD79B<br>B29<br>IGB          |
| P11912 | CD79A<br>_인간 | B-세포 항원 수용체 복합체-결합 단백질 알파쇄 (Ig-알파)(MB-1 막 당단백질)(막-결합 면역글로불린-연관 단백질)(표면 IgM-연관 단백질)(CD 항원 CD79a)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CD79A<br>IGA<br>MB1          |
| P15812 | CD1E<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD1e, 막-결합 (hCD1e)(R2G1)(CD 항원 CD1e) [하기로 절단됨: T-세포 표면 당단백질 CD1e, 가용성(sCD1e)]                                                                                                                                                                                                                                                                                           | CD1E                         |
| P20963 | CD3Z<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD3 제타쇄 (T-세포 수용체 T3 제타쇄)(CD 항원 CD247)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CD247<br>CD3Z<br>T3Z<br>TCRZ |
| A6NJW9 | CD8B2<br>_인간 | 추정 T-세포 표면 당단백질 CD8 베타-2쇄(CD8b 유사유전자)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CD8B2<br>CD8BP               |
| P29017 | CD1C<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD1c (CD 항원 CD1c)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CD1C                         |
| P13688 | CEAM1<br>_인간 | 암배아 항원-관련 세포 접착 분자 1 (Biliary 당단백질 1)(BGP-1)(CD 항원 CD66a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | CEACAM1<br>BGP<br>BGP1       |
| P29016 | CD1B<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD1b (CD 항원 CD1b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CD1B                         |

[0117]

|        |              |                                                                                                                           |                                |
|--------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| P15813 | CD1D<br>_인간  | 항원-제시 당단백질 CD1d (R3G1)(CD 항원 CD1d)                                                                                        | CD1D                           |
| P20273 | CD22<br>_인간  | B-세포 수용체 CD22 (B-림프구 세포 접착 분자)(BL-CAM)(시알산-결합 Ig-유사 력틴 2)(Siglec-2)(T-세포 표면 항원 Leu-14)(CD 항원 CD22)                        | CD22<br>SIGLEC2                |
| P04234 | CD3D<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD3 델타쇄 (T-세포 수용체 T3 델타쇄)(CD 항원 CD3d)                                                                        | CD3D<br>T3D                    |
| P07766 | CD3E<br>_인간  | T-세포 표면 당단백질 CD3 엡실론쇄 (T-세포 표면 항원 T3/Leu-4 엡실론쇄)(CD 항원 CD3e)                                                              | CD3E<br>T3E                    |
| P48960 | CD97<br>_인간  | CD97 항원 (백혈구 항원 CD97)(CD 항원 CD97) [하기로 절단됨: CD97 항원 서브유닛 알파; CD97 항원 서브유닛 베타]                                             | CD97                           |
| Q9UHP7 | CLC2D<br>_인간 | C-형 력틴 도메인 패밀리 2 구성원 D (력틴-유사 NK 세포 수용체)(력틴-유사 전사체 1)(LLT-1)(파골세포 저해 력틴)                                                  | CLEC2D<br>CLAX<br>LLT1<br>OCIL |
| P51790 | CLCN3<br>_인간 | H(+)/Cl(-) 교환 수송체 3 (염소이온 통로 단백질 3)(ClC-3)(염소이온 수송체 ClC-3)                                                                | CLCN3                          |
| Q68CJ9 | CR3L3<br>_인간 | 환식 AMP-반응 요소-결합 단백질 3-유사 단백질 3 (cAMP-반응 요소-결합 단백질 3-유사 단백질 3)(전사 인자 CREB-H) [하기로 절단됨: 가공된 환식 AMP-반응 요소-결합 단백질 3-유사 단백질 3] | CREB3L3<br>CREBH<br>HYST1481   |
| P34998 | CRFR1<br>_인간 | 코티코트로핀-방출 인자 수용체 1 (CRF-R-1)(CRF-R1)(CRFR-1)(코티코트로핀-방출 호르몬 수용체 1)(CRH-R-1)(CRH-R1)                                        | CRHR1<br>CRFR<br>CRFR1<br>CRHR |
| Q9HC73 | CRLF2<br>_인간 | 사이토카인 수용체-유사 인자 2 (사이토카인 수용체-유사 2)(IL-XR)(흉선 기질상 림포포이에틴 단백질 수용체)(TSLP 수용체)                                                | CRLF2<br>CRL2<br>ILXR<br>TSLPR |
| P09603 | CSF1<br>_인간  | 대식세포 집락-자극 인자 1 (CSF-1)(M-CSF)(M-CSF)(Lanimostim) [하기로 절단됨: 가공된 대식세포 집락-자극 인자 1]                                          | CSF1                           |
| P15509 | CSF2R<br>_인간 | 과립구-대식세포 집락-자극 인자 수용체 서브유닛 알파 (GM-CSF-R-알파)(GM-CSFR-알파)(GMR-알파)(CDw116)(CD 항원 CD116)                                      | CSF2RA<br>CSF2R<br>CSF2RY      |
| P06340 | DOA<br>_인간   | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DO 알파쇄 (MHC DN-알파)(MHC DZ 알파)(MHC 클래스 II 항원 DOA)                                                     | HLA-DOA<br>HLA-DNA<br>HLA-DZA  |
| P01906 | DQA2<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DQ 알파 2쇄 (DX 알파쇄)(HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DQ(6) 알파쇄)(HLA-DQA1)(MHC 클래스 II DQA2)                         | HLA-DQA2<br>HLA-DXA            |
| P13762 | DRB4<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DR 베타 4쇄 (MHC 클래스 II 항원 DRB4)                                                                        | HLA-DRB4                       |
| P13765 | DOB<br>_인간   | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DO 베타쇄 (MHC 클래스 II 항원 DOB)                                                                           | HLA-DOB                        |
| P04440 | DPB1<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DP 베타 1쇄 (HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DP(W4) 베타쇄)(MHC 클래스 II 항원 DPB1)                                       | HLA-DPB1<br>HLA-DP1B           |

[0118]

|        |              |                                                                                                                                                                                                                                                |                               |
|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| P01909 | DQA1<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DQ 알파 1쇄 (DC-1 알파<br>쇄)(DC-알파)(HLA-DCA)(MHC 클래스 II DQA1)                                                                                                                                                                  | HLA-DQA1                      |
| P28067 | DMA<br>_인간   | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DM 알파쇄 (MHC 클래스 II<br>항원 DMA)(정말 흥미로운 신규 유전자 6 단백질)                                                                                                                                                                       | HLA-DMA<br>DMA<br>RING6       |
| P79483 | DRB3<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DR 베타 3쇄 (MHC 클래스 II<br>항원 DRB3)                                                                                                                                                                                          | HLA-DRB3                      |
| P28068 | DMB<br>_인간   | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DM 베타쇄 (MHC 클래스 II<br>항원 DMB)(정말 흥미로운 신규 유전자 7 단백질)                                                                                                                                                                       | HLA-DMB<br>DMB<br>RING7       |
| P01903 | DRA<br>_인간   | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DR 알파쇄 (MHC 클래스 II<br>항원 DRA)                                                                                                                                                                                             | HLA-DRA<br>HLA-DRA1           |
| P20036 | DPA1<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DP 알파 1쇄<br>(DP(W3))(DP(W4))(HLA-SB 알파쇄)(MHC 클래스 II DP3-알파)(MHC<br>클래스 II DPA1)                                                                                                                                           | HLA-DPA1<br>HLA-DP1A<br>HLASB |
| P05538 | DQB2<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DQ 베타 2쇄 (HLA 클래스 II<br>구조적적합 항원, DX 베타쇄)(MHC 클래스 II 항원 DQB2)                                                                                                                                                             | HLA-DQB2<br>HLA-DXB           |
| P27487 | DPP4<br>_인간  | 다이펩타이딜 펩티다제 4(EC 3.4.14.5)(ADABP)(아데노신<br>탈아미노효소 복합체 단백질 2)(ADCP-2)(다이펩타이딜 펩티다제<br>IV)(DPP IV)(T-세포 활성화 항원 CD26)(TP103)(CD 항원 CD26)<br>[하기로 절단됨: 다이펩타이딜 펩티다제 4 막 형태<br>(다이펩타이딜 펩티다제 IV 막 형태); 다이펩타이딜 펩티다제 4<br>가용성 형태 (다이펩타이딜 펩티다제 IV 가용성 형태)] | DPP4<br>ADCP2<br>CD26         |
| Q30154 | DRB5<br>_인간  | HLA 클래스 II 구조적적합 항원, DR 베타 5쇄 (DR 베타-5)(DR2-<br>베타-2)(Dw2)(MHC 클래스 II 항원 DRB5)                                                                                                                                                                 | HLA-DRB5                      |
| P61565 | ENK21<br>_인간 | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 21 Env 폴리단백질<br>(EnvK1 단백질)(외피 폴리단백질)(HERV-K_12q14.1 프로바이러스<br>조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통<br>단백질 (TM)]                                                                                                      | ERVK-21                       |
| Q902F9 | EN113<br>_인간 | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 113 Env 폴리단백질<br>(EnvK5 단백질)(외피 폴리단백질)(HERV-K113 외피 단백질)(HERV-<br>K_19p13.11 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨:<br>표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]                                                                                 | HERVK_11<br>3                 |
| P60507 | EFC1<br>_인간  | 내인성 레트로바이러스 그룹 FC1 Env 폴리단백질 (외피<br>폴리단백질)(Fc1env)(HERV-F(c)1_Xq21.33 프로바이러스 조상 Env<br>폴리단백질)(HERV-Fc1env) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU);<br>막관통 단백질 (TM)]                                                                                             | ERVFC1                        |
| P13224 | GP1BB<br>_인간 | 혈소판 당단백질 Ib 베타쇄 (GP-Ib 베타)(GPIb-베타)(GPIbB)(항원<br>CD42b-베타)(CD 항원 CD42c)                                                                                                                                                                        | GP1BB                         |
| Q9HB15 | KCNKC<br>_인간 | 칼륨 통로 서브패밀리 K 구성원 12 (뎀덤 기공 도메인 할로탄-<br>저해 칼륨 통로 2)(THIK-2)                                                                                                                                                                                    | KCNK12                        |

[0119]

|        |              |                                                                                                                                                                     |                                                            |
|--------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| P23276 | KELL<br>_인간  | 켈식(Kell) 혈액형 당단백질 (EC 3.4.24.-(CD 항원 CD238)                                                                                                                         | KEL                                                        |
| Q13241 | KLRD1<br>_인간 | 자연 살해 세포 항원 CD94 (KP43)(살해 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 D 구성원 1)(NK 세포 수용체)(CD 항원 CD94)                                                                                       | KLRD1<br>CD94                                              |
| O14649 | KCNK3<br>_인간 | 칼륨 통로 서브패밀리 K 구성원 3 (산-민감성 칼륨 통로 단백질 TASK-1)(TWIK-관련 산-민감성 K(+)) 통로 1)(2 기공 칼륨 통로 KT3.1)(2 기공 K(+)) 통로 KT3.1)                                                       | KCNK3<br>TASK<br>TASK1                                     |
| Q09470 | KCNA1<br>_인간 | 칼륨 전압-개폐 통로 서브패밀리 A 구성원 1 (전압-개폐 K(+)) 통로 HuK1)(전압-개폐 칼륨 통로 HBK1)(전압-개폐 칼륨 통로 서브유닛 Kv1.1)                                                                           | KCNA1                                                      |
| O00180 | KCNK1<br>_인간 | 칼륨 통로 서브패밀리 K 구성원 1 (내부 경류 칼륨 통로 단백질 TWIK-1)(칼륨 통로 K2P1)(칼륨 통로 KCNO1)                                                                                               | KCNK1<br>HOHO1<br>KCNO1<br>TWIK1                           |
| Q9NPC2 | KCNK9<br>_인간 | 칼륨 통로 서브패밀리 K 구성원 9 (산-민감성 칼륨 통로 단백질 TASK-3)(TWIK-관련 산-민감성 K(+)) 통로 3)(2 기공 칼륨 통로 KT3.2)(2 기공 K(+)) 통로 KT3.2)                                                       | KCNK9<br>TASK3                                             |
| P54851 | EMP2<br>_인간  | 상피 막 단백질 2 (EMP-2)(단백질 XMP)                                                                                                                                         | EMP2<br>XMP                                                |
| O71037 | ENK19<br>_인간 | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 19 Env 폴리단백질 (EnvK3 단백질)(외피 폴리단백질)(HERV-K(C19) 외피 단백질)(HERV-K_19q11 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]                  | ERVK-19                                                    |
| P61567 | ENK7<br>_인간  | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 7 Env 폴리단백질 (외피 폴리단백질)(HERV-K(III) 외피 단백질)(HERV-K102 외피 단백질)(HERV-K_1q22 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]             | ERVK-7                                                     |
| Q9UKH3 | ENK9<br>_인간  | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 9 Env 폴리단백질 (EnvK4 단백질)(외피 폴리단백질)(HERV-K(C6) 외피 단백질)(HERV-K109 외피 단백질)(HERV-K_6q14.1 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)] | ERVK-9                                                     |
| Q9NZ08 | ERAP1<br>_인간 | 소포체 아미노펩티다제 1 (EC 3.4.11.-(ARTS-1)(지방세포-유래 류신 아미노펩티다제)(A-LAP)(아미노펩티다제 PILS)(류로마이신-비민감성 류신-특이적 아미노펩티다제)(PILS-AP)(1 형 종양 괴사 인자 수용체 shedding) 아미노펩티다제 조절자)             | ERAP1<br>APPILS<br>ARTS1<br>KIAA0525<br>UNQ584/P<br>RO1154 |
| Q9N2K0 | ENH1<br>_인간  | HERV-H_2q24.3 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질 (Env 단백질 HERV-H/p62)(Env 단백질 HERV-H19)(Env 단백질 HERV-Hcl.3)(외피 폴리단백질)(HERV-H/env62) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]           |                                                            |

[0120]

|        |              |                                                                                                                                                                                                                                |                               |
|--------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Q9NX77 | ENK13<br>_인간 | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 13-1 Env 폴리단백질 (외피 폴리단백질)(HERV-K_16p13.3 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]                                                                                                        | ERVK13-1                      |
| P61566 | ENK24<br>_인간 | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 24 Env 폴리단백질 (외피 폴리단백질)(HERV-K101 외피 단백질)(HERV-K_22q11.21 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]                                                                                       | ERVK-24                       |
| Q69384 | ENK6<br>_인간  | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 6 Env 폴리단백질 (EnvK2 단백질)(외피 폴리단백질)(HERV-K(C7) 외피 단백질)(HERV-K(HML-2.HOM) 외피 단백질)(HERV-K108 외피 단백질)(HERV-K_7p22.1 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]                                  | ERVK-6<br>ERVK6               |
| Q9NJ8  | ENH3<br>_인간  | HERV-H_2q24.1 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질 (Env 단백질 HERV-H/p59)(외피 폴리단백질)(HERV-H/env59) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]                                                                                                            |                               |
| Q42043 | ENK18<br>_인간 | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 18 Env 폴리단백질 (외피 폴리단백질)(HERV-K(C1a) 외피 단백질)(HERV-K110 외피 단백질)(HERV-K18 외피 단백질)(HERV-K18 초항원)(HERV-K_1q23.3 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질)(IDDMK1.2 22 외피 단백질)(IDDMK1.2 22 초항원) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)] | ERVK-18                       |
| Q902F8 | ENK8<br>_인간  | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 8 Env 폴리단백질 (EnvK6 단백질)(외피 폴리단백질)(HERV-K115 외피 단백질)(HERV-K_8p23.1 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]                                                                               | ERVK-8                        |
| P29317 | EPHA2<br>_인간 | 에프린 A 형 수용체 2 (EC 2.7.10.1)(상피 세포 키나제)(타이로신-단백질 키나제 수용체 ECK)                                                                                                                                                                   | EPHA2<br>ECK                  |
| P61570 | ENK25<br>_인간 | 내인성 레트로바이러스 그룹 K 구성원 25 Env 폴리단백질 (외피 폴리단백질)(HERV-K_11q22.1 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]                                                                                                          | ERVK-25                       |
| P98073 | ENTK<br>_인간  | 엔테로헵티다제 (EC 3.4.21.9)(엔테로키나제)(세린 프로테아제 7)(막관통 프로테아제 세린 15) [하기로 절단됨: 엔테로헵티다제 비촉매적 중쇄; 엔테로헵티다제 촉매적 경쇄]                                                                                                                          | TMPRSS1<br>5<br>ENTK<br>PRSS7 |
| Q6P179 | ERAP2<br>_인간 | 소포체 아미노헵티다제 2 (EC 3.4.11-)(백혈구-유래 아르기닌 아미노헵티다제)(L-RAP)                                                                                                                                                                         | ERAP2<br>LRAP                 |
| P55899 | FCGRN<br>_인간 | IgG 수용체 FcRn 거대 서브유닛 p51 (FcRn)(IgG Fc 단편 수용체 수용체 알파 쇄)(신생아 Fc 수용체)                                                                                                                                                            | FCGR1<br>FCRN                 |
| O75899 | GABR2<br>_인간 | 감마-아미노뷰티르산 B 형 수용체 서브유닛 2 (GABA-B 수용체 2)(GABA-B-R2)(GABA-BR2)(GABABR2)(Gb2)(G-단백질 결합 수용체 51)(HG20)                                                                                                                             | GABBR2<br>GPR51<br>GPRC3B     |

[0121]

|        |               |                                                                                                                                                                                                                                 |                           |
|--------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Q14318 | FKBP8<br>_인간  | 펜타이달-프로일 시스-트랜스 아이소머라제 FKBP8 (PPIase FKBP8)(EC 5.2.1.8)(38 kDa FK506-결합 단백질)(38 kDa FKBP)(FKBP-38)(hFKBP38)(FK506-결합 단백질 8)(FKBP-8)(FKBPR38)(Rotamase)                                                                          | FKBP8<br>FKBP38           |
| Q9UBS5 | GABR1<br>_인간  | 감마-아미노뷰티르산 B 형 수용체 서브유닛 1 (GABA-B 수용체 1)(GABA-B-R1)(GABA-BR1)(GABABR1)(Gb1)                                                                                                                                                     | GABBR1<br>GPRC3A          |
| Q9UG22 | GIMAP2<br>_인간 | GTPase IMA2 패밀리 구성원 2 (면역-결합 단백질 2)(hIMAP2)                                                                                                                                                                                     | GIMAP2<br>IMAP2           |
| Q6P531 | GGT6<br>_인간   | 감마-글루타미트트랜스퍼라제 6 (GGT 6)(EC 2.3.2.2)(감마-글루타미트트랜스퍼라제 6)(글루타티온 가수분해효소 6)(EC 3.4.19.13) [하기로 절단됨: 감마-글루타미트트랜스퍼라제 6 중쇄; 감마-글루타미트트랜스퍼라제 6 경쇄]                                                                                        | GGT6                      |
| Q9UJ14 | GGT7<br>_인간   | 감마-글루타미트트랜스퍼라제 7 (GGT 7)(EC 2.3.2.2)(감마-글루타미트트랜스퍼라제-유사 3)(감마-글루타미트트랜스퍼라제-유사 5)(감마-글루타미트트랜스퍼라제 7)(글루타티온 가수분해효소 7)(EC 3.4.19.13) [하기로 절단됨: 감마-글루타미트트랜스퍼라제 7 중쇄; 감마-글루타미트트랜스퍼라제 7 경쇄]                                              | GGT7<br>GGTL3<br>GGTL5    |
| P14770 | GP1X<br>_인간   | 혈소판 당단백질 IX (GP-IX)(GP1X)(당단백질 9)(CD 항원 CD42a)                                                                                                                                                                                  | GP9                       |
| P19440 | GGT1<br>_인간   | 감마-글루타미트트랜스퍼라제 1 (GGT 1)(EC 2.3.2.2)(감마-글루타미트트랜스퍼라제 1)(글루타티온 가수분해효소 1)(EC 3.4.19.13)(류코트라이엔-C4 가수분해효소)(EC 3.4.19.14)(CD 항원 CD224) [하기로 절단됨: 감마-글루타미트트랜스퍼라제 1 중쇄; 감마-글루타미트트랜스퍼라제 1 경쇄]                                           | GGT1<br>GGT               |
| P36269 | GGT5<br>_인간   | 감마-글루타미트트랜스퍼라제 5 (GGT 5)(EC 2.3.2.2)(감마-글루타미트트랜스퍼라제-관련 효소)(GGT-rel)(감마-글루타미트트랜스퍼라제-유사 활성 1)(감마-글루타미트트랜스퍼라제 5)(글루타티온 가수분해효소 5)(EC 3.4.19.13)(류코트라이엔-C4 가수분해효소)(EC 3.4.19.14) [하기로 절단됨: 감마-글루타미트트랜스퍼라제 5 중쇄; 감마-글루타미트트랜스퍼라제 5 경쇄] | GGT5<br>GGTLA1            |
| P07359 | GP1BA<br>_인간  | 혈소판 당단백질 Ib 알파 쇠 (GP-Ib 알파)(GP1b-알파)(GP1bA)(당단백질 Ib 알파)(항원 CD42b-알파)(CD 항원 CD42b) [하기로 절단됨: 글리코칼리신]                                                                                                                             | GP1BA                     |
| P32249 | GP183<br>_인간  | G-단백질 결합 수용체 183 (엡스타인-바르 바이러스-유도 G-단백질 결합 수용체 2)(EBI2)(EBV-유도 G-단백질 결합 수용체 2)(hEBI2)                                                                                                                                           | GPR183<br>EBI2            |
| P17693 | HLA<br>_인간    | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, 알파 쇠 G (HLA G 항원)(MHC 클래스 I 항원 G)                                                                                                                                                                           | HLA-G<br>HLA-6.0<br>HLA-G |
| P01893 | HLAH<br>_인간   | 추정 HLA 클래스 I 구조적적합 항원, 알파 쇠 H (HLA-12.4)(HLA-AR)(MHC 클래스 I 항원 H)                                                                                                                                                                | HLA-H<br>HLAH             |
| P13747 | HLAE<br>_인간   | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, 알파 쇠 E (MHC 클래스 I 항원 E)                                                                                                                                                                                     | HLA-E<br>HLA-6.2<br>HLAE  |

[0122]

|        |              |                                                                                                                                                                                                                                         |                                             |
|--------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Q99665 | I12R2<br>_인간 | 인터류킨-12 수용체 서브유닛 베타-2 (IL-12 수용체 서브유닛 베타-2)(IL-12R 서브유닛 베타-2)(IL-12R-베타-2)(IL-12RB2)                                                                                                                                                    | IL12RB2                                     |
| P30511 | HLAF<br>_인간  | HLA 클래스 I 구조적적합 항원, 알파쇄 F (CDA12)(HLA F 항원)(백혈구 항원 F)(MHC 클래스 I 항원 F)                                                                                                                                                                   | HLA-F<br>HLA-5.4<br>HLAF                    |
| P42701 | I12R1<br>_인간 | 인터류킨-12 수용체 서브유닛 베타-1 (IL-12 수용체 서브유닛 베타-1)(IL-12R 서브유닛 베타-1)(IL-12R-베타-1)(IL-12RB1)(IL-12 수용체 베타 성분)(CD 항원 CD212)                                                                                                                      | IL12RB1<br>IL12R<br>IL12RB                  |
| Q96F46 | I17RA<br>_인간 | 인터류킨-17 수용체 A (IL-17 수용체 A)(IL-17RA)(CDw217)(CD 항원 CD217)                                                                                                                                                                               | IL17RA<br>IL17R                             |
| Q9NPH3 | IL1AP<br>_인간 | 인터류킨-1 수용체 부속 단백질 (IL-1 수용체 부속 단백질)(IL-1RAcP)(인터류킨-1 수용체 3)(IL-1R-3)(IL-1R3)                                                                                                                                                            | IL1RAP<br>C3orf13<br>IL1R3                  |
| P32927 | IL3RB<br>_인간 | 사이토카인 수용체 공통 서브유닛 베타 (CDw131)(GM-CSF/IL-3/IL-5 수용체 공통 베타 서브유닛)(CD 항원 CD131)                                                                                                                                                             | CSF2RB<br>IL3RB<br>IL5RB                    |
| Q08334 | I10R2<br>_인간 | 인터류킨-10 수용체 서브유닛 베타 (IL-10 수용체 서브유닛 베타)(IL-10R 서브유닛 베타)(IL-10RB)(사이토카인 수용체 클래스-II 구성원 4)(사이토카인 수용체 패밀리 2 구성원 4)(CRF2-4)(인터류킨-10 수용체 서브유닛 2)(IL-10R 서브유닛 2)(IL-10R2)(CD 항원 CDw210b)                                                      | IL10RB<br>CRFB4<br>D21S58<br>D21S66         |
| Q8NAC3 | I17RC<br>_인간 | 인터류킨-17 수용체 C (IL-17 수용체 C)(IL-17RC)(인터류킨-17 수용체 상동체)(IL17Rhom)(인터류킨-17 수용체-유사 단백질)(IL-17RL)(ZcytoR14)                                                                                                                                  | IL17RC<br>UNQ6118/<br>PRO20040/<br>PRO38901 |
| Q8NFR9 | I17RE<br>_인간 | 인터류킨-17 수용체 E (IL-17 수용체 E)(IL-17RE)                                                                                                                                                                                                    | IL17RE<br>UNQ3056/<br>PRO9877               |
| Q95256 | I18RA<br>_인간 | 인터류킨-18 수용체 부속 단백질 (IL-18 수용체 부속 단백질)(IL-18RAcP)(부속 단백질-유사)(AcPL)(CD218 항원-유사 패밀리 구성원 B)(CDw218b)(IL-1R 부속 단백질-유사)(IL-1RAcPL)(인터류킨-1 수용체 7)(IL-1R-7)(IL-1R7)(인터류킨-18 수용체 부속 단백질-유사)(인터류킨-18 수용체 베타)(IL-18R-베타)(IL-18R 베타)(CD 항원 CD218b) | IL18RAP<br>IL1R7                            |
| Q6UXL0 | I20RB<br>_인간 | 인터류킨-20 수용체 서브유닛 베타 (IL-20 수용체 서브유닛 베타)(IL-20R-베타)(IL-20RB)(피브로넥틴 III 형 도메인 함유 6)(FNDC6)(IL-20R2)                                                                                                                                       | IL20RB<br>DIRS1<br>UNQ557/P<br>RO1114       |
| Q9HBE5 | IL21R<br>_인간 | 인터류킨-21 수용체 (IL-21 수용체)(IL-21R)(신규 인터류킨 수용체)(CD 항원 CD360)                                                                                                                                                                               | IL21R<br>NILR<br>UNQ3121/<br>PRO10273       |
| Q9UHF4 | I20RA<br>_인간 | 인터류킨-20 수용체 서브유닛 알파 (IL-20 수용체 서브유닛 알파)(IL-20R-알파)(IL-20RA)(사이토카인 수용체 클래스-II 구성원 8)(사이토카인 수용체 패밀리 2 구성원 8)(CRF2-8)(IL-20R1)(ZcytoR7)                                                                                                    | IL20RA<br>UNQ681/P<br>RO1315                |

[0123]

|        |               |                                                                                                                                                                                                                          |                                                            |
|--------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| P14778 | IL1R1<br>_인간  | 인터류킨-1 수용체 1형 (IL-1R-1)(IL-1RT-1)(IL-1RT1)(CD121 항원-유사 패밀리 구성원 A)(인터류킨-1 수용체 알파)(IL-1R-알파)(인터류킨-1 수용체 1형)(p80)(CD 항원 CD121a) [하기로 결단됨: 인터류킨-1 수용체 1형, 막 형태 (mIL-1R1)(mIL-1RI); 인터류킨-1 수용체 1형, 가용성 형태 (sIL-1R1)(sIL-1RI)] | IL1R1<br>IL1R<br>IL1RA<br>IL1RT1                           |
| Q8N6P7 | IL22R1<br>_인간 | 인터류킨-22 수용체 서브유닛 알파-1 (IL-22 수용체 서브유닛 알파-1)(IL-22R-알파-1)(IL-22RA1)(사이토카인 수용체 클래스-II 구성원 9)(사이토카인 수용체 패밀리 2 구성원 9)(CRF2-9)(ZcytoR11)                                                                                      | IL22RA1<br>IL22R                                           |
| Q13478 | IL18R<br>_인간  | 인터류킨-18 수용체 1 (IL-18R-1)(IL-18R1)(CD218 항원-유사 패밀리 구성원 A)(CDw218a)(IL1 수용체-관련 단백질)(IL-1Rrp)(IL-1R-rp)(CD 항원 CD218a)                                                                                                       | IL18R1<br>IL1RRP                                           |
| P26951 | IL3RA<br>_인간  | 인터류킨-3 수용체 서브유닛 알파 (IL-3 수용체 서브유닛 알파)(IL-3R 서브유닛 알파)(IL-3R-알파)(IL-3RA)(CD 항원 CD123)                                                                                                                                      | IL3RA<br>IL3R                                              |
| Q01344 | IL5RA<br>_인간  | 인터류킨-5 수용체 서브유닛 알파 (IL-5 수용체 서브유닛 알파)(IL-5R 서브유닛 알파)(IL-5R-알파)(IL-5RA)(CDw125)(CD 항원 CD125)                                                                                                                              | IL5RA<br>IL5R                                              |
| Q8N117 | IL31R<br>_인간  | 인터류킨-31 수용체 서브유닛 알파 (IL-31 수용체 서브유닛 알파)(IL-31R 서브유닛 알파)(IL-31R-알파)(IL-31RA)(사이토카인 수용체-유사 3)(GLM-R)(hGLM-R)(Gp130-유사 단백질 수용체)(Gp130-유사 수용체)(ZcytoR17)                                                                     | IL31RA<br>CRL3<br>GPL<br>UNQ6368/<br>PRO21073/<br>PRO21384 |
| Q9UKX5 | ITA11<br>_인간  | 인테그린 알파-11                                                                                                                                                                                                               | ITGA11<br>MSTP018                                          |
| P17301 | ITA2<br>_인간   | 인테그린 알파-2 (CD49 항원-유사 패밀리 구성원 B)(플라겐 수용체)(혈소판 막 당단백질 Ia)(GPIa)(VLA-2 서브유닛 알파)(CD 항원 CD49b)                                                                                                                               | ITGA2<br>CD49B                                             |
| Q13683 | ITA7<br>_인간   | 인테그린 알파-7 [하기로 결단됨: 인테그린 알파-7 중쇄; 인테그린 알파-7 경쇄; 인테그린 알파-7 70 kDa 형태]                                                                                                                                                     | ITGA7<br>UNQ406/P<br>RO768                                 |
| P53708 | ITA8<br>_인간   | 인테그린 알파-8 [하기로 결단됨: 인테그린 알파-8 중쇄; 인테그린 알파-8 경쇄]                                                                                                                                                                          | ITGA8                                                      |
| P38570 | ITAE<br>_인간   | 인테그린 알파-E (HML-1 항원)(인테그린 알파-IEL)(점막 림프구 1 항원)(CD 항원 CD103) [하기로 결단됨: 인테그린 알파-E 경쇄; 인테그린 알파-E 중쇄]                                                                                                                        | ITGAE                                                      |
| P05107 | ITB2<br>_인간   | 인테그린 베타-2 (세포 표면 접착 당단백질 s LFA-1/CR3/p150,95 서브유닛 베타)(보체 수용체 C3 서브유닛 베타)(CD 항원 CD18)                                                                                                                                     | ITGB2<br>CD18<br>MF17                                      |
| P18564 | ITB6<br>_인간   | 인테그린 베타-6                                                                                                                                                                                                                | ITGB6                                                      |
| Q8IU57 | INLR1<br>_인간  | 인터페론 람다 수용체 1 (IFN-람다 수용체 1)(IFN-람다-R1)(사이토카인 수용체 클래스-II 구성원 12)(사이토카인 수용체 패밀리 2 구성원 12)(CRF2-12)(인터류킨-28 수용체 서브유닛 알파)(IL-28 수용체 서브유닛 알파)(IL-28R-알파)(IL-28RA)(가능성 있는 인터류킨 또는 사이토카인 수용체 2)(LICR2)                         | IFNLR1<br>IL28RA<br>LICR2                                  |

[0124]

|            |               |                                                                                                                                |                        |
|------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Q5VWK<br>5 | IL23R<br>_인간  | 인터류킨-23 수용체(IL-23 수용체)(IL-23R)                                                                                                 | IL23R                  |
| P17181     | INAR1<br>_인간  | 인터페론 알파/베타 수용체 1 (IFN-R-1)(IFN-알파/베타 수용체 1)(사이토카인 수용체 클래스-II 구성원 1)(사이토카인 수용체 패밀리 2 구성원 1)(CRF2-1)(I 형 인터페론 수용체 1)             | IFNAR1<br>IFNAR        |
| P16871     | IL7RA<br>_인간  | 인터류킨-7 수용체 서브유닛 알파 (IL-7 수용체 서브유닛 알파)(IL-7R 서브유닛 알파)(IL-7R-알파)(IL-7RA)(CDw127)(CD 항원 CD127)                                    | IL7R                   |
| Q96T52     | IMP2L<br>_인간  | 미토콘드리아 내막 프로테아제 서브유닛 2 (EC 3.4.21-)(IMP2-유사 단백질)                                                                               | IMMP2L                 |
| P13612     | ITA4<br>_인간   | 인테그린 알파-4 (CD49 항원-유사 패밀리 구성원 D)(인테그린 알파-IV)(VLA-4 서브유닛 알파)(CD 항원 CD49d)                                                       | ITGA4<br>CD49D         |
| Q13349     | ITAD<br>_인간   | 인테그린 알파-D (ADB2)(CD11 항원-유사 패밀리 구성원 D)(류코인테그린 알파 D)(CD 항원 CD11d)                                                               | ITGAD                  |
| P78508     | KCNJ10<br>_인간 | ATP-민감 내향성 정류 칼륨 통로 10 (ATP-의존적 내향성 정류 칼륨 통로 Kir4.1)(내향성 정류 K(+) 통로 Kir1.2)(칼륨 통로, 내향성 정류 서브패밀리 J 구성원 10)                      | KCNJ10                 |
| P11215     | ITAM<br>_인간   | 인테그린 알파-M (CD11 항원-유사 패밀리 구성원 B)(CR-3 알파쇄)(세포 표면 당단백질 MAC-1 서브유닛 알파)(백혈구 접착 수용체 MO1)(호중구 부착 수용체)(CD 항원 CD11b)                  | ITGAM<br>CD11B<br>CR3A |
| P16144     | ITB4<br>_인간   | 인테그린 베타-4 (GP150)(CD 항원 CD104)                                                                                                 | ITGB4                  |
| P26012     | ITB8<br>_인간   | 인테그린 베타-8                                                                                                                      | ITGB8                  |
| Q9NPI9     | KCJ16<br>_인간  | 내향성 정류 칼륨 통로 16 (내향성 정류 K(+) 통로 Kir5.1)(칼륨 통로, 내향성 정류 서브패밀리 J 구성원 16)                                                          | KCNJ16                 |
| P38484     | INGR2<br>_인간  | 인터페론 감마 수용체 2 (IFN-감마 수용체 2)(IFN-감마-R2)(인터페론 감마 수용체 부속 인자 1)(AF-1)(인터페론 감마 수용체 베타-쇄)(IFN-감마-R-베타)(인터페론 감마 트랜스듀서 1)             | IFNGR2<br>IFNGT1       |
| P56199     | ITA1<br>_인간   | 인테그린 알파-1 (CD49 항원-유사 패밀리 구성원 A)(라미닌 및 콜라겐 수용체)(VLA-1)(CD 항원 CD49a)                                                            | ITGA1                  |
| P26006     | ITA3<br>_인간   | 인테그린 알파-3 (CD49 항원-유사 패밀리 구성원 C)(FRP-2)(갈락토단백질 B3)(GAPB3)(VLA-3 서브유닛 알파)(CD 항원 CD49c)<br>[하기로 절단됨: 인테그린 알파-3 중쇄; 인테그린 알파-3 경쇄] | ITGA3<br>MSK18         |
| P20702     | ITAX<br>_인간   | 인테그린 알파-X (CD11 항원-유사 패밀리 구성원 C)(Leu M5)(백혈구 접착 당단백질 p150,95 알파쇄)(백혈구 접착 수용체 p150,95)(CD 항원 CD11c)                             | ITGAX<br>CD11C         |
| P18084     | ITB5<br>_인간   | 인테그린 베타-5                                                                                                                      | ITGB5                  |
| Q9UJ96     | KCNK2<br>_인간  | 칼륨 전압-개폐 통로 서브패밀리 G 구성원 2 (심장 칼륨 통로 서브유닛)(전압-개폐 칼륨 통로 서브유닛 Kv6.2)                                                              | KCNK2<br>KCNF2         |
| Q95069     | KCNK2<br>_인간  | 칼륨 통로 서브패밀리 K 구성원 2 (외향 정류 칼륨 통로 단백질 TREK-1)(TREK-1 K(+) 통로 서브유닛)(2 기공 도메인 칼륨 통로 TREK-1)(2 기공 칼륨 통로 TPKC1)                     | KCNK2<br>TREK<br>TREK1 |

[0125]

|        |              |                                                                                                                                          |                                    |
|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Q9H427 | KCNKF<br>_인간 | 칼륨 통로 서브패밀리 K 구성원 15 (산-민감성 칼륨 통로 단백질 TASK-5)(TWIK-관련 산-민감성 K(+) 통로 5)(2 기공 칼륨 통로 KT3.3)(2 기공 K(+) 통로 KT3.3)                             | KCNK15<br>TASK5                    |
| O75578 | ITA10<br>_인간 | 인테그린 알파-10                                                                                                                               | ITGA10<br>UNQ468/P<br>RO827        |
| P08514 | ITA2B<br>_인간 | 인테그린 알파-IIb (GP 알파 IIb)(GPIIb)(혈소판 막 당단백질 IIb)(CD 항원 CD41) [하기로 절단됨: 인테그린 알파-IIb 중쇄; 인테그린 알파-IIb 경쇄, 형태 1; 인테그린 알파-IIb 경쇄, 형태 2]         | ITGA2B<br>GP2B<br>ITGAB            |
| P23229 | ITA6<br>_인간  | 인테그린 알파-6 (CD49 항원-유사 패밀리 구성원 F)(VLA-6)(CD 항원 CD49f) [하기로 절단됨: 인테그린 알파-6 중쇄; 인테그린 알파-6 경쇄; 가공된 인테그린 알파-6 (알파 6p)]                        | ITGA6                              |
| P08648 | ITA5<br>_인간  | 인테그린 알파-5 (CD49 항원-유사 패밀리 구성원 E)(피브로넥틴 수용체 서브유닛 알파)(인테그린 알파-F)(VLA-5)(CD 항원 CD49e) [하기로 절단됨: 인테그린 알파-5 중쇄; 인테그린 알파-5 경쇄]                 | ITGA5<br>FNRA                      |
| Q13797 | ITA9<br>_인간  | 인테그린 알파-9 (인테그린 알파-RLC)                                                                                                                  | ITGA9                              |
| P20701 | ITAL<br>_인간  | 인테그린 알파-L (CD11 항원-유사 패밀리 구성원 A)(백혈구 접착 당단백질 LFA-1 알파 쇠)(LFA-1A)(백혈구 기능-연관 분자 1 알파 쇠)(CD 항원 CD11a)                                       | ITGAL<br>CD11A                     |
| P26010 | ITB7<br>_인간  | 인테그린 베타-7 (장 귀소(homing) 수용체 베타 서브유닛)                                                                                                     | ITGB7                              |
| P48551 | INAR2<br>_인간 | 인터페론 알파/베타 수용체 2 (IFN-R2)(IFN-알파 결합 단백질)(IFN-알파/베타 수용체 2)(인터페론 알파 결합 단백질)(I 형 인터페론 수용체 2)                                                | IFNAR2<br>IFNABR<br>IFNARB         |
| P15260 | INGR1<br>_인간 | 인터페론 감마 수용체 1 (IFN-감마 수용체 1)(IFN-감마-R1)(CDw119)(인터페론 감마 수용체 알파-쇄)(IFN-감마-R-알파)(CD 항원 CD119)                                              | IFNGR1                             |
| Q01650 | LAT1<br>_인간  | 거대 중성 아미노산 수송체 소형 서브유닛 1(4F2 경쇄)(4F2 LC)(4F2LC)(CD98 경쇄)(내재성 막 단백질 E16)(L-형 아미노산 수송체 1)(hLAT1)(용질 운반체 패밀리 7 구성원 5)(y+ 시스템 양이온성 아미노산 수송체) | SLC7A5<br>CD98LC<br>LAT1<br>MPE16  |
| Q9UHI5 | LAT2<br>_인간  | 거대 중성 아미노산 수송체 소형 서브유닛 2 (L-형 아미노산 수송체 2)(hLAT2)(용질 운반체 패밀리 7 구성원 8)                                                                     | SLC7A8<br>LAT2                     |
| P42702 | LIFR<br>_인간  | 백혈병 저해 인자 수용체(LIF 수용체)(LIF-R)(CD 항원 CD118)                                                                                               | LIFR                               |
| O75096 | LRP4<br>_인간  | 저밀도 지방단백질 수용체-관련 단백질 4 (LRP-4)(다중 표피 성장 인자-유사 도메인 7)                                                                                     | LRP4<br>KIAA0816<br>LRP10<br>MEGF7 |
| Q07820 | MCL1<br>_인간  | 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 Mcl-1 (Bcl-2-유사 단백질 3)(Bcl2-L-3)(Bcl-2-관련 단백질 EAT/mcl1)(mcl1/EAT)                                                  | MCL1<br>BCL2L3                     |
| Q29980 | MICB<br>_인간  | MHC 클래스 I 폴리펩타이드-관련 서열 B (MIC-B)                                                                                                         | MICB<br>PERB11.2                   |

[0126]

|        |              |                                                                                                      |                                        |
|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Q99650 | OSMR<br>_인간  | 온코스타틴-M-특이적 수용체 서브유닛 베타 (인터류킨-31 수용체 서브유닛 베타)(IL-31 수용체 서브유닛 베타)(IL-31R 서브유닛 베타)(IL-31R-베타)(IL-31RB) | OSMR<br>OSMRB                          |
| Q86UW1 | OSTA<br>_인간  | 유기 용질 수송체 서브유닛 알파 (OST-알파)(용질 운반체 패밀리 51 서브유닛 알파)                                                    | SLC51A<br>OSTA                         |
| P41143 | OPRD<br>_인간  | 델타형 오피오이드 수용체(D-OR-1)(DOR-1)                                                                         | OPRD1<br>OPRD                          |
| Q96QU1 | PCD15<br>_인간 | 프로토키아데린-15                                                                                           | PCDH15<br>USH1F                        |
| P07202 | PERT<br>_인간  | 갑상선 퍼옥시 다제 (TPO)(EC 1.11.1.8)                                                                        | TPO                                    |
| Q29983 | MICA<br>_인간  | MHC 클래스 I 폴리펩타이드-관련 서열 A(MIC-A)                                                                      | MICA<br>PERB11.1                       |
| Q7L4E1 | MIGA2<br>_인간 | 미토구아딘 2 (단백질 FAM73B)                                                                                 | MIGA2<br>C9orf54<br>FAM73B<br>PSEC0112 |
| Q9BPX6 | MICU1<br>_인간 | 칼슘 흡수 단백질 1, 미토콘드리아 (아토피-관련 자가항원 CALC)(ara CALC)(칼슘-결합 아토피-관련 자가항원 1)(알레르겐 Hom s 4)                  | MICU1<br>CALC<br>CBARA1                |
| Q8TCY5 | MRAP<br>_인간  | 멜라노코르틴-2 수용체 부속 단백질 (B27)(지방 세포-특이적 저분자량 단백질)(지방 조직-특이적 저 MW 단백질)                                    | MRAP<br>C21orf61<br>FALP               |
| Q8NAN2 | MIGA1<br>_인간 | 미토구아딘 1 (단백질 FAM73A)                                                                                 | MIGA1<br>FAM73A                        |
| Q13585 | MTR1L<br>_인간 | 멜라토닌-관련 수용체(G 단백질-결합 수용체 50)(H9)                                                                     | GPR50                                  |
| O15146 | MUSK<br>_인간  | 근육, 골격 수용체 타이로신-단백질 키나제 (EC 2.7.10.1)(근육-특이적 타이로신-단백질 키나제 수용체)(MuSK)(근육-특이적 키나제 수용체)                 | MUSK                                   |
| Q96G30 | MRAP2<br>_인간 | 멜라노코르틴-2 수용체 부속 단백질 2(MC2R 부속 단백질 2)                                                                 | MRAP2<br>C6orf117                      |
| O43908 | NKG2F<br>_인간 | NKG2-F II 형 내재성 막 단백질 (NK 세포 수용체 F)(NKG2-F-활성화 NK 수용체)                                               | KLRC4<br>NKG2F                         |
| Q9Y2A7 | NCKP1<br>_인간 | Nck-결합 단백질 1(NAP 1)(막-결합 단백질 HEM-2)(p125Nap1)                                                        | NCKAP1<br>HEM2<br>KIAA0587<br>NAP1     |
| O00533 | NCHL1<br>_인간 | 신경 세포 접착 분자 L1-유사 단백질(L1 의 가까운 상동체) (하기로 절단됨: 가공된 신경 세포 접착 분자 L1-유사 단백질)                             | CHL1<br>CALL                           |
| P26715 | NKG2A<br>_인간 | NKG2-A/NKG2-B II 형 내재성 막 단백질 (CD159 항원-유사 패밀리 구성원 A)(NK 세포 수용체 A)(NKG2-A/B-활성화 NK 수용체)(CD 항원 CD159a) | KLRC1<br>NKG2A                         |

[0127]

|        |              |                                                                                                   |                                    |
|--------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Q9NZ94 | NLGN3<br>_인간 | 뉴로리진-3(글리오타킨 상동체)                                                                                 | NLGN3<br>KIAA1480<br>NL3           |
| P26717 | NKG2C<br>_인간 | NKG2-C II 형 내재성 막 단백질 (CD159 항원-유사 패밀리 구성원 C)(NK 세포 수용체 C)(NKG2-C-활성화 NK 수용체)(CD 항원 CD159c)       | KLRC2<br>NKG2C                     |
| Q07444 | NKG2E<br>_인간 | NKG2-E II 형 내재성 막 단백질 (NK 세포 수용체 E)(NKG2-E-활성화 NK 수용체)                                            | KLRC3<br>NKG2E                     |
| Q99466 | NOTC4<br>_인간 | 신경원성 좌위 notch 상동체 단백질 4 (Notch 4)(hNotch4) [하기로 절단됨: Notch 4 세포외 절단; Notch 4 세포내 도메인]             | NOTCH4<br>INT3                     |
| O14786 | NRP1<br>_인간  | 뉴로필린-1 (혈관 내피세포 성장 인자 165 수용체)(CD 항원 CD304)                                                       | NRP1<br>NRP<br>VEGF165R            |
| Q04721 | NOTC2<br>_인간 | 신경원성 좌위 notch 상동체 단백질 2 (Notch 2)(hN2) [하기로 절단됨: Notch 2 세포외 절단 (N2ECD); Notch 2 세포내 도메인 (N2ICD)] | NOTCH2                             |
| O60462 | NRP2<br>_인간  | 뉴로필린-2(혈관 내피세포 성장 인자 165 수용체 2)                                                                   | NRP2<br>VEGF165R<br>2              |
| Q86UW2 | OSTB<br>_인간  | 유기 용질 수송체 서브유닛 베타 (OST-베타)(용질 운반체 패밀리 51 서브유닛 베타)                                                 | SLC51B<br>OSTB                     |
| Q9P0L9 | PK2L1<br>_인간 | 다낭성 신장 질환 2-유사 1 단백질 (폴리시스틴-2 상동체)(폴리시스틴-2L1)(폴리시스틴-L)(폴리시스틴-L1)                                  | PKD2L1<br>PKD2L<br>PKDL<br>TRPP3   |
| Q8TDX9 | PK1L1<br>_인간 | 다낭성 신장 질환 단백질 1-유사 1 (PC1-유사 1 단백질)(폴리시스틴-1L1)                                                    | PKD1L1<br>UNQ5785/<br>PRO19563     |
| Q16651 | PRSS8<br>_인간 | 프로스타신 (EC 3.4.21.-)(통로-활성화 프로테아제 1)(CAP1)(세린 프로테아제 8) [하기로 절단됨: 프로스타신 경쇄; 프로스타신 중쇄]               | PRSS8                              |
| Q96HA9 | PX11C<br>_인간 | 퍼옥시좀 막 단백질 11C (페록신-11C)(퍼옥시좀 생물발생 인자 11C)(단백질 PEX11 상동체 감마)(PEX11-감마)                            | PEX11G<br>PEX11C                   |
| O60896 | RAMP3<br>_인간 | 수용체 활성-변형 단백질 3 (칼시토닌-수용체-유사 수용체 활성-변형 단백질 3)(CRLR 활성-변형 단백질 3)                                   | RAMP3                              |
| O60895 | RAMP2<br>_인간 | 수용체 활성-변형 단백질 2 (칼시토닌-수용체-유사 수용체 활성-변형 단백질 2)(CRLR 활성-변형 단백질 2)                                   | RAMP2                              |
| O60894 | RAMP1<br>_인간 | 수용체 활성-변형 단백질 1 (칼시토닌-수용체-유사 수용체 활성-변형 단백질 1)(CRLR 활성-변형 단백질 1)                                   | RAMP1                              |
| O43157 | PLXB1<br>_인간 | 플렉신-B1 (세마포린 수용체 SEP)                                                                             | PLXNB1<br>KIAA0407<br>PLXN5<br>SEP |
| O15031 | PLXB2<br>_인간 | 플렉신-B2 (MM1)                                                                                      | PLXNB2<br>KIAA0315                 |

[0128]

|        |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                      |
|--------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Q9UG56 | PISD<br>_인간  | 포스파티딜세린 데카복실라제 프로효소, 미토콘드리아 (EC 4.1.1.65) [하기로 절단됨: 포스파티딜세린 데카복실라제 베타쇄; 포스파티딜세린 데카복실라제 알파쇄]                                                                                                                                                                                                           | PISD                                                 |
| O75915 | PRAF3<br>_인간 | PRA1 패밀리의 단백질 3 (ADP-리보실화 인자-유사 단백질 6-상호작용 단백질 5)(ARL-6-상호작용 단백질 5)(Aip-5)(세포골격-관련 비타민 A-반응성 단백질)(진피 유두-유래 단백질 11)(GTRAP3-18)(글루탐산염 수송체 EAAC1-상호작용 단백질)(JM5)(프레닐화된 Rab 수용자 단백질 2)(단백질 JWa)(추정 MAPK-활성화 단백질 PM27)                                                                                      | ARL6IP5<br>DERP11<br>JWA<br>PRA2<br>PRAF3<br>HSPC127 |
| O96011 | PX11B<br>_인간 | 퍼옥시좀 막 단백질 11B (페록신-11B)(퍼옥시좀 생물발생 인자 11B)(단백질 PEX11 상동체 베타)(PEX11-베타)                                                                                                                                                                                                                                | PEX11B                                               |
| O75192 | PX11A<br>_인간 | 퍼옥시좀 막 단백질 11A (HsPEX11p)(28 kDa 퍼옥시좀 내재성 막 단백질)(PMP28)(페록신-11A)(퍼옥시좀 생물발생 인자 11A)(단백질 PEX11 상동체 알파)(PEX11-알파)                                                                                                                                                                                        | PEX11A<br>PEX11                                      |
| Q6ISU1 | PTCRA<br>_인간 | Pre T-세포 항원 수용체 알파 (pT-알파)(pTa)(pT-알파-TCR)                                                                                                                                                                                                                                                            | PTCRA                                                |
| Q68DV7 | RNF43<br>_인간 | E3 유비퀴틴-단백질 리가제 RNF43 (EC 2.3.2.27)(RING 핑거 단백질 43)(RING-형 E3 유비퀴틴 트랜스퍼라제 RNF43)                                                                                                                                                                                                                      | RNF43                                                |
| P51811 | XK<br>_인간    | 막 수송 단백질 XK (젤릭 복합체 37 kDa 성분)(Kx 항원)(XK-관련 단백질 1)                                                                                                                                                                                                                                                    | XK<br>XKR1<br>XRG1                                   |
| Q04912 | RON<br>_인간   | 대식세포-자극 단백질 수용체(MSP 수용체)(EC 2.7.10.1)(CDw136)(단백질-타이로신 키나제 8)(p185-Ron)(CD 항원 CD136) [하기로 절단됨: 대식세포-자극 단백질 수용체 알파쇄; 대식세포-자극 단백질 수용체 베타쇄]                                                                                                                                                              | MST1R<br>PTK8<br>RON                                 |
| Q96DX8 | RTP4<br>_인간  | 수용체-수송 단백질 4 (28 kDa 인터페론-반응성 단백질)(3CxxC-형 아연 핑거 단백질 4)                                                                                                                                                                                                                                               | RTP4<br>IFRG28<br>Z3CXXC4                            |
| Q8WTV0 | SCRB1<br>_인간 | 스캐빈저 수용체 클래스 B 구성원 1 (SRB1)(CD36 및 LIMPII 유사체 1)(CLA-1)(CD36 항원-유사 1)(콜라겐 I 형 수용체, 트롬보스폰단 수용체-유사 1)(SR-BI)(CD 항원 CD36)                                                                                                                                                                                | SCARB1<br>CD36L1<br>CLA1                             |
| Q12884 | SEPR<br>_인간  | 프로일 엔도펩티다제 FAP (EC 3.4.21.26)(170 kDa 효소종 막-결합 젤라티나제)(다이펩타이딜 펩티다제 FAP)(EC 3.4.14.5)(섬유아세포 활성화 단백질 알파)(FAP 알파)(젤라틴 분해 프로테아제 FAP)(EC 3.4.21.-)(내재성 막 세린 프로테아제)(프롤린 후 절단 효소)(세린 내재성 막 프로테아제)(SIMP)(표면-발현 프로테아제)(세프라제) [하기로 절단됨: 안티플라스민-절단 효소 FAP, 가용성 형태 (APCE)(EC 3.4.14.5)(EC 3.4.21.-)(EC 3.4.21.26)] | FAP                                                  |
| Q9Y5M8 | SRPRB<br>_인간 | 신호 인식 입자 수용체 서브유닛 베타 (SR-베타)(단백질 APMCF1)                                                                                                                                                                                                                                                              | SRPRB<br>PSEC0230                                    |
| O15270 | SPTC2<br>_인간 | 세린 팔미토일트랜스퍼라제 2 (EC 2.3.1.50)(장쇄 염기 생합성 단백질 2)(LCB 2)(장쇄 염기 생합성 단백질 2a)(LCB2a)(세린-팔미토일-CoA 트랜스퍼라제 2)(SPT 2)                                                                                                                                                                                           | SPTLC2<br>KIAA0526<br>LCB2                           |
| Q07837 | SLC31<br>_인간 | 중성 및 염기성 아미노산 수송 단백질 rBAT (NBAT)(D2h)(응질 운반체 패밀리 3 구성원 1)(b(0,+)-형 아미노산 수송 단백질)                                                                                                                                                                                                                       | SLC3A1<br>RBAT                                       |

[0129]

|        |              |                                                                                                                                                                         |                                                                |
|--------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Q15269 | SPTC1<br>_인간 | 세린 팔미토일트랜스퍼라제 1 (EC 2.3.1.50)(장쇄 염기 생합성 단백질 1)(LCB 1)(세린-팔미토일-CoA 트랜스퍼라제 1)(SPT 1)(SPT1)                                                                                | SPTLC1<br>LCB1                                                 |
| P30874 | SSR2<br>_인간  | 소마토스타틴 수용체 2 형(SS-2-R)(SS2-R)(SS2R)(SRIF-1)                                                                                                                             | SSTR2                                                          |
| Q9NUV7 | SPTC3<br>_인간 | 세린 팔미토일트랜스퍼라제 3 (EC 2.3.1.50)(장쇄 염기 생합성 단백질 2b)(LCB2b)(장쇄 염기 생합성 단백질 3)(LCB 3)(세린-팔미토일-CoA 트랜스퍼라제 3)(SPT 3)                                                             | SPTLC3<br>C20orf38<br>SPTLC2L                                  |
| P32745 | SSR3<br>_인간  | 소마토스타틴 수용체 3 형(SS-3-R)(SS3-R)(SS3R)(SSR-28)                                                                                                                             | SSTR3                                                          |
| P35346 | SSR5<br>_인간  | 소마토스타틴 수용체 5 형(SS-5-R)(SS5-R)(SS5R)                                                                                                                                     | SSTR5                                                          |
| P60508 | SYCY2<br>_인간 | 신사이틴-2 (내인성 레트로바이러스 그룹 FRD 구성원 1)(외피 폴리단백질)(HERV-FRD)(HERV-FRD_6p24.1 프로바이러스 조상 Env 폴리단백질) [하기로 절단됨: 표면 단백질 (SU); 막관통 단백질 (TM)]                                         | ERVFRD-1<br>ERVFRDE<br>1<br>UNQ6191/<br>PRO20218               |
| Q86SS6 | SYT9<br>_인간  | 시넵토타그민-9 (시넵토타그민 IX)(SytlX)                                                                                                                                             | SYT9                                                           |
| Q9BQG1 | SYT3<br>_인간  | 시넵토타그민-3 (시넵토타그민 III)(SytlIII)                                                                                                                                          | SYT3                                                           |
| Q5T7P8 | SYT6<br>_인간  | 시넵토타그민-6 (시넵토타그민 VI)(SytlVI)                                                                                                                                            | SYT6                                                           |
| Q6XYQ8 | SYT10<br>_인간 | 시넵토타그민-10 (시넵토타그민 X)(SytlX)                                                                                                                                             | SYT10                                                          |
| Q03518 | TAP1<br>_인간  | 항원 펩타이드 수송체 1 (APT1)(ATP-결합 카세트 서브-패밀리 B 구성원 2)(펩타이드 공급 인자 1)(펩타이드 수송체 PSF1)(PSF-1)(펩타이드 수송체 TAP1)(항원 가공 1 에 연루된 펩타이드 수송체)(정말 흥미로운 신규 유전자 4 단백질)                        | TAP1<br>ABCB2<br>PSF1<br>RING4<br>Y3                           |
| Q03519 | TAP2<br>_인간  | 항원 펩타이드 수송체 2 (APT2)(ATP-결합 카세트 서브-패밀리 B 구성원 3)(펩타이드 공급 인자 2)(펩타이드 수송체 PSF2)(PSF-2)(펩타이드 수송체 TAP2)(항원 가공 2 에 연루된 펩타이드 수송체)(정말 흥미로운 신규 유전자 11 단백질)                       | TAP2<br>ABCB3<br>PSF2<br>RING11<br>Y1                          |
| P01848 | TCA<br>_인간   | T-세포 수용체 알파쇄 C 영역                                                                                                                                                       | TRAC<br>TCRA                                                   |
| Q9UKZ4 | TEN1<br>_인간  | 테뉴린-1 (Ten-1)(단백질 Odd Oz/ten-m 상동체 1)(테나신-M1)(Ten-m1)(테뉴린 막관통 단백질 1) [하기로 절단됨: Ten-1 세포내 도메인 (IDten-1)(Ten-1 ICD); 테뉴린 C-말단-결합 펩타이드 (TCPA-1)(Ten-1 세포외 도메인)(Ten-1 ECD)] | TENM1<br>ODZ1<br>TNM1                                          |
| Q9UL52 | TM11E<br>_인간 | 막관통 프로테아제 세린 11E (EC 3.4.21.-)(세린 프로테아제 DESC1)(막관통 프로테아제 세린 11E2) [하기로 절단됨: 막관통 프로테아제 세린 11E 비촉매적쇄; 막관통 프로테아제 세린 11E 촉매적쇄]                                              | TMPRSS1<br>1E<br>DESC1<br>TMPRSS1<br>1E2<br>UNQ742/P<br>RO1461 |
| P35590 | TIE1<br>_인간  | 타이로신-단백질 키나제 수용체 Tie-1 (EC 2.7.10.1)                                                                                                                                    | TIE1<br>TIE                                                    |

[0130]

|        |              |                                                                                                                          |                                   |
|--------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Q9Y2C9 | TLR6<br>_인간  | Toll-유사 수용체 6 (CD 항원 CD286)                                                                                              | TLR6                              |
| Q9NT68 | TEN2<br>_인간  | 테뉴린-2 (Ten-2)(단백질 Odd Oz/ten-m 상동체 2)(테나신-M2)(Ten-m2)(테뉴린 막관통 단백질 2) [하기로 결단됨: Ten-2, 가용성 형태; Ten-2 세포내 도메인 (Ten-2 ICD)] | TENM2<br>KIAA1127<br>ODZ2<br>TNM2 |
| Q6N022 | TEN4<br>_인간  | 테뉴린-4 (Ten-4)(단백질 Odd Oz/ten-m 상동체 4)(테나신-M4)(Ten-m4)(테뉴린 막관통 단백질 4)                                                     | TENM4<br>KIAA1302<br>ODZ4<br>TNM4 |
| Q15399 | TLR1<br>_인간  | Toll-유사 수용체 1 (Toll/인터류킨-1 수용체-유사 단백질)(TIL)(CD 항원 CD281)                                                                 | TLR1<br>KIAA0012                  |
| Q7RTY8 | TMPS7<br>_인간 | 막관통 프로테아제 세린 7 (EC 3.4.21.-)(패트립타제-3)                                                                                    | TMPS7                             |
| P01850 | TRBC1<br>_인간 | T-세포 수용체 베타-1쇄 C 영역                                                                                                      | TRBC1                             |
| O15533 | TPSN<br>_인간  | 타파신(TPN)(TPSN)(NGS-17)(TAP-연관 단백질)(TAP-결합 단백질)                                                                           | TAPBP<br>NGS17<br>TAPA            |
| Q9BX84 | TRPM6<br>_인간 | 일시적 수용체 잠재적 양이온 통로 서브패밀리 M 구성원 6 (EC 2.7.11.1)(통로 키나제 2)(멜라스타틴-관련 TRP 양이온 통로 6)                                          | TRPM6<br>CHAK2                    |
| P30530 | UFO<br>_인간   | 타이로신-단백질 키나제 수용체 UFO (EC 2.7.10.1)(AXL 종양유전자)                                                                            | AXL<br>UFO                        |
| O00526 | UPK2<br>_인간  | 유로플라킨-2 (UP2)(유로플라킨 II)(UPII)                                                                                            | UPK2                              |
| Q92536 | YLAT2<br>_인간 | Y+L 아미노산 수송체 2 (양이온성 아미노산 수송체, y+ 시스템)(용질 운반체 패밀리 7 구성원 6)(y(+)-L-형 아미노산 수송체 2)(Y+LAT2)(y+LAT-2)                         | SLC7A6<br>KIAA0245                |
| Q9UM01 | YLAT1<br>_인간 | Y+L 아미노산 수송체 1 (단백구 아미노산 퍼미아제 2)(MOP-2)(용질 운반체 패밀리 7 구성원 7)(y(+)-L-형 아미노산 수송체 1)(Y+LAT1)(y+LAT-1)                        | SLC7A7                            |
| O75631 | UPK3A<br>_인간 | 유로플라킨-3a (UP3a)(유로플라킨 III)(UPIII)                                                                                        | UPK3A<br>UPK3                     |
| Q9BT76 | UPK3B<br>_인간 | 유로플라킨-3b (UP3b)(유로플라킨 IIb)(UPIIIb)(p35)                                                                                  | UPK3B                             |
| P35916 | VGFR3<br>_인간 | 혈관 내피 성장 인자 수용체 3 (VEGFR-3)(EC 2.7.10.1)(Fms-유사 타이로신 키나제 4)(FLT-4)(타이로신-단백질 키나제 수용체 FLT4)                                | FLT4<br>VEGFR3                    |
| O75841 | UPK1B<br>_인간 | 유로플라킨-1b (UP1b)(테트라스파닌-20)(Tspan-20)(유로플라킨 Ib)(UPIb)                                                                     | UPK1B<br>TSPAN20                  |
| Q9P0L0 | VAPA<br>_인간  | 소수포-결합 막 단백질-결합 단백질 A (VAMP-A)(VAMP-결합 단백질 A)(VAP-A)(33 kDa VAMP-연관 단백질)(VAP-33)                                         | VAPA<br>VAP33                     |
| Q9ULK5 | VANG2<br>_인간 | Vang-유사 단백질 2 (루프-꼬리 단백질 1 상동체)(스트라비스무스 1)(반 교호-유사 단백질 2)                                                                | VANGL2<br>KIAA1215<br>STB1        |
| Q8TAA9 | VANG1<br>_인간 | Vang-유사 단백질 1 (루프-꼬리 단백질 2 상동체)(LPP2)(스트라비스무스 2)(반 교호-유사 단백질 1)                                                          | VANGL1<br>STB2                    |

[0131]

|                |                       |                                                                                                                                                      |                           |
|----------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| O95292         | VAPB<br>_인간           | 소수포-결합 막 단백질-결합 단백질 B/C (VAMP-B/VAMP-C)(VAMP-결합 단백질 B/C)(VAP-B/VAP-C)                                                                                | VAPB<br>UNQ484/P<br>R0983 |
| Q9UPY5         | XCT<br>_인간            | 시스틴/글루탐산염 수송체(아미노산 수송 시스템 xc-)(칼슘 통로 차단제 내성 단백질 CCBRI)(용질 운반체 패밀리 7 구성원 11)(xCT)                                                                     | SLC7A11                   |
| Q6XR72         | ZNT10<br>_인간          | 아연 수송체 10 (ZnT-10)(망간 수송체 SLC30A10)(용질 운반체 패밀리 30 구성원 10)                                                                                            | SLC30A10<br>ZNT10<br>ZNT8 |
| A0A024<br>R0A1 | A0A024R<br>0A1<br>_인간 | 대식세포 집락-자극 인자 1 (CSF-1)(MCSF)                                                                                                                        | CSF1<br>hCG_4024<br>7     |
| P31785         | IL2RG<br>_인간          | 사이토카인 수용체 공통 서브유닛 감마 (인터류킨-2 수용체 서브유닛 감마)(IL-2 수용체 서브유닛 감마)(IL-2R 서브유닛 감마)(IL-2RG)(감마 C)(p64)(CD 항원 CD132)                                           | IL2RG                     |
| P32927         | IL3RB<br>_인간          | 사이토카인 수용체 공통 서브유닛 베타 (CDw131)(GM-CSF/IL-3/IL-5 수용체 공통 베타 서브유닛)(CD 항원 CD131)                                                                          | CSF2RB<br>IL3RB<br>IL5RB  |
| P26951         | IL3RA<br>_인간          | 인터류킨-3 수용체 서브유닛 알파 (IL-3 수용체 서브유닛 알파)(IL-3R 서브유닛 알파)(IL-3R-알파)(IL-3RA)(CD 항원 CD123)                                                                  | IL3RA<br>IL3R             |
| P15509         | CSF2R<br>_인간          | 과립구-대식세포 집락-자극 인자 수용체 서브유닛 알파 (GM-CSF-R-알파)(GMCSFR-알파)(GMR-알파)(CDw116)(CD 항원 CD116)                                                                  | CSF2RA<br>CSF2R<br>CSF2RY |
| Q01344         | IL5RA<br>_인간          | 인터류킨-5 수용체 서브유닛 알파 (IL-5 수용체 서브유닛 알파)(IL-5R 서브유닛 알파)(IL-5R-알파)(IL-5RA)(CDw125)(CD 항원 CD125)                                                          | IL5RA<br>IL5R             |
| P08887         | IL6RA<br>_인간          | 인터류킨-6 수용체 서브유닛 알파 (IL-6 수용체 서브유닛 알파)(IL-6R 서브유닛 알파)(IL-6R-알파)(IL-6RA)(IL-6R 1)(막 당단백질 80)(gp80)(CD 항원 CD126)                                        | IL6R                      |
| P40189         | IL6RB<br>_인간          | 인터류킨-6 수용체 서브유닛 베타 (IL-6 수용체 서브유닛 베타)(IL-6R 서브유닛 베타)(IL-6R-베타)(IL-6RB)(CDw130)(인터류킨-6 신호 트랜스듀서)(막 당단백질 130)(gp130)(온코스타틴-M 수용체 서브유닛 알파)(CD 항원 CD130) | IL6ST                     |
| Q14626         | IL11RA<br>_인간         | 인터류킨-11 수용체 서브유닛 알파 (IL-11 수용체 서브유닛 알파)(IL-11R 서브유닛 알파)(IL-11R-알파)(IL-11RA)                                                                          | IL11RA                    |
| P42702         | LIFR<br>_인간           | 백혈병 저해 인자 수용체(LIF 수용체)(LIF-R)(CD 항원 CD118)                                                                                                           | LIFR                      |
| Q99650         | OSMR<br>_인간           | 온코스타틴-M-특이적 수용체 서브유닛 베타 (인터류킨-31 수용체 서브유닛 베타)(IL-31 수용체 서브유닛 베타)(IL-31R 서브유닛 베타)(IL-31R-베타)(IL-31RB)                                                 | OSMR<br>OSMRB             |
| P31785         | IL2RG<br>_인간          | 사이토카인 수용체 공통 서브유닛 감마 (인터류킨-2 수용체 서브유닛 감마)(IL-2 수용체 서브유닛 감마)(IL-2R 서브유닛 감마)(IL-2RG)(감마 C)(p64)(CD 항원 CD132)                                           | IL2RG                     |
| P01589         | IL2RA<br>_인간          | 인터류킨-2 수용체 서브유닛 알파 (IL-2 수용체 서브유닛 알파)(IL-2-RA)(IL-2R 서브유닛 알파)(IL-2-RA)(TAC 항원)(p55)(CD 항원 CD25)                                                      | IL2RA                     |
| P14784         | IL2RB<br>_인간          | 인터류킨-2 수용체 서브유닛 베타 (IL-2 수용체 서브유닛 베타)(IL-2R 서브유닛 베타)(IL-2RB)(고친화도 IL-2 수용체 서브유닛 베타)(인터류킨-15 수용체 서브유닛 베타)(p70-75)(p75)(CD 항원 CD122)                   | IL2RB<br>IL15RB           |

[0132]

|        |               |                                                                                                                                                                                                    |                                      |
|--------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| P24394 | IL4RA<br>_인간  | 인터류킨-4 수용체 서브유닛 알파 (IL-4 수용체 서브유닛 알파)(IL-4R 서브유닛 알파)(IL-4R-알파)(IL-4RA)(CD 항원 CD124)<br>[하기로 결 단됨: 가용성 인터류킨-4 수용체 서브유닛 알파 (가용성 IL-4 수용체 서브유닛 알파)(가용성 IL-4R-알파)(sIL4R 알파/prot)(IL-4-결합 단백질)(IL4-BP)] | IL4R<br>IL4RA<br>582J2.1             |
| P16871 | IL7RA<br>_인간  | 인터류킨-7 수용체 서브유닛 알파 (IL-7 수용체 서브유닛 알파)(IL-7R 서브유닛 알파)(IL-7R-알파)(IL-7RA)(CDw127)(CD 항원 CD127)                                                                                                        | IL7R                                 |
| Q01113 | IL9R<br>_인간   | 인터류킨-9 수용체(IL-9 수용체)(IL-9R)(CD 항원 CD129)                                                                                                                                                           | IL9R                                 |
| P78552 | IL13R1<br>_인간 | 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-1 (IL-13 수용체 서브유닛 알파-1)(IL-13R 서브유닛 알파-1)(IL-13R-알파-1)(IL-13RA1)(암/고환 항원 19)(CT19)(CD 항원 CD213a1)                                                                              | IL13RA1<br>IL13R<br>IL13RA           |
| Q14627 | IL13R2<br>_인간 | 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-2 (IL-13 수용체 서브유닛 알파-2)(IL-13R 서브유닛 알파-2)(IL-13R-알파-2)(IL-13RA2)(인터류킨-13-결합 단백질)(CD 항원 CD213a2)                                                                                | IL13RA2<br>IL13R                     |
| Q13651 | IL10R1<br>_인간 | 인터류킨-10 수용체 서브유닛 알파 (IL-10 수용체 서브유닛 알파)(IL-10R 서브유닛 알파)(IL-10RA)(CDw210a)(인터류킨-10 수용체 서브유닛 1)(IL-10R 서브유닛 1)(IL-10R1)(CD 항원 CD210)                                                                 | IL10RA<br>IL10R                      |
| P26992 | CNTFR<br>_인간  | 섬모 신경친화성 인자 수용체 서브유닛 알파 (CNTF 수용체 서브유닛 알파)(CNTFR-알파)                                                                                                                                               | CNTFR                                |
| Q9NPF7 | IL23A<br>_인간  | 인터류킨-23 서브유닛 알파 (IL-23 서브유닛 알파)(IL-23-A)(인터류킨-23 서브유닛 p19)(IL-23p19)                                                                                                                               | IL23A<br>SGRF<br>UNQ2498/<br>PRO5798 |
| P29459 | IL12A<br>_인간  | 인터류킨-12 서브유닛 알파 (IL-12A)(세포독성 림프구 성숙 인자 35 kDa 서브유닛)(CLMF p35)(IL-12 서브유닛 p35)(NK 세포 자극 인자 35)(NKSF1)                                                                                              | IL12A<br>NKSF1                       |
| Q8NEV9 | IL27A<br>_인간  | 인터류킨-27 서브유닛 알파 (IL-27 서브유닛 알파)(IL-27-A)(IL27-A)(인터류킨-30)(p28)                                                                                                                                     | IL27<br>IL27A<br>IL30                |
| Q14213 | IL27B<br>_인간  | 인터류킨-27 서브유닛 베타 (IL-27 서브유닛 베타)(IL-27B)(엡스타인-바르 바이러스-유도 유전자 3 단백질)(EBV-유도 유전자 3 단백질)                                                                                                               | EBI3<br>IL27B                        |

[0133]

[0134]

다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 SLAMF4, IL-2R $\alpha$ , IL-2 R $\beta$ , ALCAM, B7-1, IL-4R, B7-H3, BLAME/SLAMFS, CEACAM1, IL-6R, IL-7 R $\alpha$ , IL-10R $\alpha$ , IL-10 R $\beta$ , IL-12R $\beta$ 1, IL-12R $\beta$ 2, CD2, IL-13R $\alpha$ 1, IL-13, CD3, CD4, ILT2/CDS5j, ILT3/CDS5k, ILT4/CDS5d, ILT5/CDS5a, 루테그린  $\alpha$  4/CD49d, CDS, 인테그린  $\alpha$  E/CD103, CD6, 인테그린  $\alpha$ M/CD11b, CDS, 인테그린  $\alpha$  X/CD11c, 인테그린  $\beta$  2/CD1S, KIR/CD15S, KIR2DL1, CD2S, KIR2DL3, KIR2DL4/CD15Sd, CD31/PECAM-1, KIR2DS4, LAG-3, CD43, LAIR1, CD45, LAIR2, CDS3, 류코트라이엔 B4-R1, CDS4/SLAMF5, NCAM-L1, CD94, NKG2A, CD97, NKG2C, CD229/SLAMF3, NKG2D, CD2F-10/SLAMF9, NT-4, CD69, NTB-A/SLAMF6, 공통  $\gamma$  3/IL-2R $\gamma$ , 오스테오펀틴, CRACC/SLAMF7, PD-1, CRTAM, PSGL-1, CTLA-4, CX3CR1, CX3CL1, L-셀렉틴, SIRP $\beta$ 1, SLAM, TCCR/WSX-1, DNAM-1, 티모포이에틴, 앰프린/CD147, TIM-1, EphB6, TIM-2, TIM-3, TIM-4, Fc $\gamma$  RI/CD16, TIM-6, 그라눌리신, ICAM-1/CD54, ICAM-2/CD102, IFN- $\gamma$  R1, IFN- $\gamma$  R2, TSLP, IL-1 R1 및 TSLP R의 세포외 도메인을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 인간 백혈구에 존재하는 하나 이상의 분자를 표적화하도록 조작될 수 있다.

[0135]

일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은, 예를 들어: CTLA-4, PD-L1, PD-L2, PD-1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA/VSIG8, KIR, 2B4, TIGIT, CD160(BY55로도 지칭됨), CHK 1 및 CHK2 키나제, A2aR, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), 및 다양한 B-7 패밀리 리간드(B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 및 B7-H7을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음)를 포함하는, 면역 저해에 연루된 하나 이상의 분자를 표적화하도록 조작될 수 있다.

[0136]

일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 면역 저해제의 세포외 도메인을 포함한다.

[0137]

일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 면역 저해 특성을 갖는 가용성 또는 막 단백질의 세포외 도메인을 포함한다.

[0138]

일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 저해 신호 리간드가 이의 동족 수용체에 결합하는 것을 자극하지만, 면역 세포(예를 들어, T 세포, 대식세포 또는 다른 백혈구)에 대한 저해 신호 전달을 저해한다.

[0139]

다양한 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 면역 저해 수용체 세포외 도메인 및 면역 자극 리간드 세포외 도메인을 포함하는데, 이는 T 세포에 면역 자극을 전달하는 한편, 종양 세포의 면역 저해 신호를 마스킹할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 T 세포 활성화의 순 결과를 갖는 신호를 전달한다.

[0140]

일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 면역 자극 특성을 갖는 가용성 또는 막 단백질의 세포외 도메인을

포함한다.

[0141] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 Gp130의 세포외 도메인을 포함한다. Gp130(인터류킨-6 수용체 서브유닛 베타, IL-6R-베타, IL-6RB 및 IL-6ST로도 알려짐)은 신호전달 분자이다. IL6, LIF, OSM, CNTF, IL11, CTF1 및 BSF3에 대한 수용체 시스템은 신호 전송을 개시하기 위해 Gp130을 이용할 수 있다. IL6R에 대한 IL6의 결합은 고친화도 수용체 복합체의 IL6ST 동형이량체화 및 형성을 유도하는데, 이는 Janus 키나제를 활성화시킨다. 이는 Gp130 타이로신 잔기의 인산화를 야기하고, 결국 STAT3을 활성화시킨다. Gp130은 (유사성에 따라) 면역 반응, 조혈작용, 통증 조절 및 골 대사를 조절하는 신호를 매개한다.

[0142] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 Gp130의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 Gp130, 예를 들어, 인간 Gp130의 공지된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0143] 실시형태에서, Gp130의 세포외 도메인은 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
ELLDPGYSIPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTD
IASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITIISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEW
ATHKFADCKAKRDTPTSTCTDYSTVYFVNIWVWEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNLVINS
EELSSILKLTWTNPSIKSVILKYNQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKED
GKGYWSDWSEEGSITYEDRPSKAPSFYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPEANGKILDYEVTLTRW
KSHLQNYTVNATKLTNLNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTPACDFQATHPMDLKAFPKDNMLWVE
WTPPRESVKYILEWCVLSDKAPCITDWQQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIK
AYLKQAPPSKGPTVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAENVVDSSHTEYTLSS
LTSDTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIE (서열번호 18)
```

[0144]

[0145] 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 Gp130의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 서열번호 18에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0146] 실시형태에서, 이형이량체 단백질 중 하나의쇄는 서열번호 18의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0147] 당업자는 각각 전문에 참조에 의해 인용되는 문헌, 예를 들어, 문헌[Hibi et al., "Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130" Cell 63 (6), 1149-1157 (1990); Waetzig et al., "N-linked glycosylation is essential for the stability but not the signaling function of the interleukin-6 signal transducer glycoprotein 130", J. Biol. Chem. 285 (3), 1781-1789 (2010); Schutt et al., "gp130 activation is regulated by D2-D3 interdomain connectivity", Biochem. J. 450 (3), 487-496 (2013); Bravo et al., "Crystal structure of a cytokine-binding region of gp130", EMBO J. 17 (6), 1665-1674 (1998); Chow et al., "Structure of an extracellular gp130 cytokine receptor signaling complex", Science 291 (5511), 2150-2155 (2001); Boulanger et al., "Hexameric structure and assembly of the interleukin-6/IL-6 alpha-receptor/gp130 complex", Science 300 (5628), 2101-2104 (2003); Xu et al., "Crystal structure of the entire ectodomain of gp130: insights into the molecular assembly of the tall cytokine receptor complexes", J. Biol. Chem. 285 (28), 21214-21218 (2010)]을 참조함으로써 Gp130의 공지된 아미노산 서열의



작용하며, NK/림포카인-활성화된 살해 세포의 용해 활성을 향상시키고, PBMC를 휴지시킴으로써 IFN-감마의 생산을 자극하는 사이토카인이다. 사이토카인은 이 유전자에 의해 암호화된 35-kD 서브유닛, 및 사이토카인 수용체 패밀리의 구성원인 40-kD 서브유닛으로 구성된 이황화-연결된 이형이량체이다. 이 사이토카인은 인터페론 감마 (INF- $\gamma$ 의 T-세포-의존적 유도에 필요하고, Th1과 Th2 세포 둘 다의 분화에 중요하다. 이 사이토카인에 대한 림프구 반응은 전사 단백질 STAT4의 활성체에 의해 매개된다.

[0156] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IL-12A의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 IL-12A, 예를 들어, 인간 IL-12A의 공지된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0157] 실시형태에서, IL-12A의 세포외 도메인은 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
RNLVPATPDGPMFPCLLHHSQNLLRAVSNNMLQKARQTLFYPCTSEEDHEDITKDKTSTVEACLPLELTK
NESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMMLA
VIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTKIKLCLLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (서열번호 20)
```

[0158]

[0159] 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 IL-12A의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 서열번호 20에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0160] 실시형태에서, 이형이량체 단백질 중 하나의쇄는 서열번호 20의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0161] 당업자는 각각 전문이 참조에 의해 원용되는 문헌, 예를 들어, 문헌[Wolf et al., "Cloning of cDNA for natural killer cell stimulatory factor, a heterodimeric cytokine with multiple biologic effects on T and natural killer cells", J. Immunol. 146 (9), 3074-3081 (1991); Devergne et al., "Epstein-Barr virus-induced gene 3 and the p35 subunit of interleukin 12 form a novel heterodimeric hematopoietin", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94 (22), 12041-12046 (1997); Yoon et al., "Charged residues dominate a unique interlocking topography in the heterodimeric cytokine interleukin-12", EMBO J. 19 (14), 3530-3541 (2000)]을 참조함으로써, IL-12A의 공지된 아미노산 서열의 변이체를 선택할 수 있다.

[0162] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IL-27B의 세포외 도메인을 포함한다. IL-27b(인터류킨-27 서브유닛 베타, IL-27 서브유닛 베타 및 IL-27B로도 알려짐)는 IL-12a와 함께 인터류킨 35(IL-35)를 형성한다. IL-35는 IL-12 $\alpha$  및 IL-27 $\beta$  쇄로 구성되는 이량체 단백질인데, 이는 각각 IL12A 및 EBI3으로 불리는 2개의 별개의 유전자에 의해 암호화된다. IL-27은 전- 및 항-염증 특성을 갖는데, 이는 T-헬퍼 세포 발생을 조절하고, T-세포 증식을 억제하며, 세포독성 T-세포 활성을 자극하고, B-세포에서 아이소타입 스위칭(itching)을 유도할 수 있으며, 선천성 면역 세포에 대해 다양한 효과를 갖는다. 이의 유전자는 엡스타인 바르 바이러스 감염에 반응하여 B 림프구에서의 이의 유도된 발현에 의해 확인되었다. IL-27은 부분적으로 CD4+ T 세포의 Jak/STAT 경로를 활성화함으로써, T 세포 및 염증 반응을 조절한다.

[0163] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IL-27B의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 IL-27B, 예를 들어, 인간 IL-27B의 공지된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%,

또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0164] 실시형태에서, IL-27B의 세포외 도메인은 다음의 아미노산 서열을 가진다:

RKGPPAALTLPVQCASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVSIATYRLGMAARGHWPCLQQTPTSTSC  
TITDVQLFSMAPYVLNVTAVHPWGSSSFVPFITEHIHKPDPPEGVRLSPLAERQLQVQWEPGSGWFPF  
EIFSLKYWIRYKRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYVQVAAQDLTDYGELSDWSLPATATMSLG  
K (서열번호 21)

[0165]

[0166] 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 IL-27B의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 서열번호 21에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0167] 실시형태에서, 이형이량체 단백질 중 하나의쇄는 서열번호 21의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0168] 당업자는 각각 전문이 참조에 의해 인용되는 문헌, 예를 들어, 문헌[Devergne "Epstein-Barr virus-induced gene 3 and the p35 subunit of interleukin 12 form a novel heterodimeric hematopoietin", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94 (22), 12041-12046 (1997); Pflanz et al., "IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells", Immunity 16 (6), 779-790 (2002); Batten and Ghilardi "The biology and therapeutic potential of interleukin 27", J. Mol. Med. 85 (7), 661-672 (2007)]을 참조함으로써, IL-27B의 공지된 아미노산 서열의 변이체를 선택할 수 있다.

[0169] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 알파쇄는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 18의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 20의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 16 또는 서열번호 24에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 알파쇄는 "Gp130-알파-IL12A"로서 지칭될 수 있다.

[0170] 실시형태에서, 본 명세서에서 사용되는 Gp130-알파-IL12A쇄는 다음의 아미노산 서열을 가진다:

ELLDPGYSIPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTDI  
ASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITIISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEWA  
THKFADCKAKRDTPTSCTVDYSTVYFVNIIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNLVSVINSE  
ELSSILKLTWNTNPSIKSVILKYNQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKEDG  
KGYWSDWSEEEASGITYEDRPSKAPSFYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPEANGKILDYEVTLTRWK  
SHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFPKDNMLWVEWT  
TPRESVKYILEWCVLSDKAPCITDQQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYL  
KQAPPSKGPTVVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSSTHEYTLSSLTS  
DTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTPKFAQGEIEGSGSRKGGKRGSKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV  
FLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVWVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTV  
LHQDWLSGKEYKCKVSSKGLPSSIEKTIISNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLSL  
GKDEGGEDGSGSRNLPVATPDGPMFCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLFYPCTSEEDHEDITKDK  
TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMD  
PKRQIFLDQNMMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTIKILLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS\*  
(서열번호 22)

[0171]

[0172] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 베타쇄는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 19의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 21의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 17 또는 서열번호 25에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 알파쇄는 "IL6RA-베타-IL27B"로서 지칭될 수 있다. 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IL6RA-베타-IL27B쇄는 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
LAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTCPGVEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRRLLLRSV
QLHDSGNYSYRAGRAGTVHLLVDVPPEEPQLSCFRKSPLSNVVCEWGPSTPSLTTKAVLLVRKFQ
NSPAEDFQEPQYSQESQKFSQQLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVSGKFSKTQTFQGGCGILQPDPPANI
TVTAVARNPRWLSVTWQDPHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVIHDAWSGLRH
VVQLRAQEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRSPAENEVSTPMQALTTNKDDNILFRDSANATSLP
VQDSSSVPLPGSGSDEGGEDGSKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVVDV
SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLSDGKEYCKVSSKGLPSSIE
KTISNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGLGKRKGKRGSGSRKGPPAALTLP
RVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVSIATYRLGMAARGHWPCLQQTPTSTSCITDVLQFSM
APYVLNVTAVHPWGSSSSVFPFITEHIKPDPEGVRLSPLAERQLQVQWEPGSGWPFPEIFSLKYWIRY
KRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYVQVAAQDLTDYGELSDWSLPATATMSLGK* (서열번호
23)
```

[0173]

[0174] Gp130-알파-IL12A쇄 및 IL6RA-베타-IL27B쇄가 조합될 때(세포 내에서 또는 시험관내에서), 이들은 본 명세서에서 IL-6R-Fc-IL-35로서 지칭되는 이형이량체 단백질을 형성한다.

[0175] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IL-21r의 세포의 도메인을 포함한다. 인터류킨-21 수용체(IL-21 수용체 및 IL-21R로도 알려짐)는 I형 사이토카인 수용체에 속하는 인터류킨-21에 대한 수용체이고, 또한 인터류킨 2, 4, 7, 9 및 15에 대한 수용체에 의해 공유되는 수용체 서브유닛인 공통 감마-쇄와 함께 이형이량체 수용체 복합체를 형성하는 것으로 나타났다. 이 수용체는 IL21의 성장-촉진 신호를 형질도입하고, T 세포, B 세포 및 자연살해(NK) 세포의 증식 및 분화에 중요하다. 이 수용체의 리간드 결합은 JAK1, JAK3, STAT1 및 STAT3을 포함하는 다중 하류 신호전달 분자의 활성을 야기한다. 마우스에서 유사한 유전자의 녹아웃 연구는 면역글로불린 생산을 조절함에 있어서 이 유전자에 대한 역할을 시사한다.

[0176] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IL-21r의 세포의 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 IL-21r, 예를 들어, 인간 IL-21r의 공지된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0177] 실시형태에서, IL-21r의 세포의 도메인은 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
CPDLVCYTDYLTQTVICILEMWNLHPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNATHATYCHMDVHFH
MADDIFSVNITDQSGNYSQECGSFLAESIKPAPPFNVTVTFSGQYNISWRSDYEDPAFYMLKGKLQYE
LQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLPLEFRKDSSELQVRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQ
TQSEELKE (서열번호 26)
```

[0178]

[0179] 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 IL-21r의 세포의 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 서열번호 26에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

- [0180] 실시형태에서, 이형이량체 단백질 중 하나의쇄는 서열번호 26의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0181] 당업자는 각각 전문이 참조에 의해 인용되는 문헌, 예를 들어, 문헌[Ozaki et al., "Cloning of a type I cytokine receptor most related to the IL-2 receptor beta chain", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97 (21), 11439-11444 (2000); Kotlarz et al., "Loss-of-function mutations in the IL-21 receptor gene cause a primary immunodeficiency syndrome" J. Exp. Med. 210 (3), 433-443 (2013); Hamming et al., "Crystal structure of interleukin-21 receptor (IL-21R) bound to IL-21 reveals that sugar chain interacting with WSXWS motif is integral part of IL-21R" J. Biol. Chem. 287 (12), 9454-9460 (2012)]을 참조함으로써 IL-21r의 공지된 아미노산 서열의 변이체를 선택할 수 있다.
- [0182] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IL2RG의 세포외 도메인을 포함한다. 인터류킨-2 수용체 서브유닛 감마(사이토카인 수용체 공통 서브유닛 감마, IL-2 수용체 서브유닛 감마, IL-2R 서브유닛 감마 및 IL-2RG로도 알려짐)는 인터류킨 -2, -4, -7 및 -21을 포함하는 다양한 인터류킨에 대한 수용체에 대한 공통 서브유닛이며, 따라서 공통 감마쇄로도 지칭된다. 이 유전자에서의 돌연변이는 X-연관 중증 복합성 면역결핍장애(XSCID)뿐만 아니라 X-연관 복합성 면역결핍장애(XCID), 덜 중증인 면역결핍장애를 야기한다.
- [0183] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IL2RG의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 IL2RG, 예를 들어, 인간 IL2RG의 공지된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.
- [0184] 실시형태에서, IL2RG의 세포외 도메인은 다음의 아미노산 서열을 가진다:
- LNTTILTPNGNEDTTADFLLTMTDLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSEPQPTNLTLYHWY  
KNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLVQTFVVLQDPPREPRQATQMLKLQNLVIPWAPENL  
TLHKLSQSLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRF  
NPLCGSAQHWSEWSPIHWGSNTSKENPFLFALEA (서열번호 27)
- [0185]
- [0186] 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 IL2RG의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 서열번호 27에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.
- [0187] 실시형태에서, 이형이량체 단백질 중 하나의쇄는 서열번호 27의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0188] 당업자는 각각 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용되는 문헌, 예를 들어, 문헌[Takeshita et al., "Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor", Science 257 (5068), 379-382 (1992); Ratthe et al., "Interleukin-15 enhances human neutrophil phagocytosis by a Syk-dependent mechanism: importance of the IL-15Ralpha chain", J. Leukoc. Biol. 76 (1), 162-168 (2004); Bamborough et al., "The interleukin-2 and interleukin-4 receptors studied by molecular modelling", Structure 2 (9), 839-851 (1994); Wang et al., "Structure of the quaternary complex of interleukin-2 with its alpha, beta, and gammac receptors" Science 310 (5751), 1159-1163 (2005); Stauber et al., "Crystal structure of the IL-2 signaling complex: paradigm for a heterotrimeric cytokine receptor", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103 (8),

2788-2793 (2006)]을 참조함으로써, IL2RG의 공지된 아미노산 서열의 변이체를 선택할 수 있다.

[0189] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 알파쇄는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 26의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 20의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 16 또는 서열번호 24에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 알파쇄는 "IL21r-알파-IL12a"로서 지칭될 수 있다.

[0190] 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IL21r-알파-IL12a쇄는 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
CPDLVCYTDYLTQVICILEMWNHLPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNATHATYTCHMDVFHF
MADDIFSVNITDQSGNYSQECGSFLLAESIKPAPPFNVTFTSGQYNISWRSDYEDPAFYMLKGKLYQE
LQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLPLEFRKDSSEYELQVRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQ
TQSEELKEGSGSRKGGKRGSKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVVVDVSQ
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLGSKEYCKVSSKGLPSSIEKTI
SNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGLKDEGGEDGSGSRNLPVATPDGPMFP
CLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLFYPCTSEEDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITN
GSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMVQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSET
VPQKSSLEEDPYFKTIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (서열번호 28)
```

[0191]

[0192] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 베타쇄는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 27의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 21의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 17 또는 서열번호 25에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 베타쇄는 "IL2rg-베타-IL27B"로서 지칭될 수 있다.

[0193] 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IL2rg-베타-IL27B쇄는 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
LNTTILTPNGNEDTTADFFLTMTPTDSLVSSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLYHWY
KNSDNDKVGKCSHYLFSEETSGCQLQKKEIHYQTFFVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENL
TLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDRYHFKSLPSVDGQKRYTFRVRSRF
NPLCGSAQHWSEWSHPHWSNTSKENPFLFALEAGSGSDEGGEDGSKYGPCCPPCPAPEFLGGPS
VFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLGSKEYCKVSSKGLPSSIEKTI SNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSL
SLGKRKGKRGSGSRKGPAAALTLPRVQCRASTRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVFIATYRLGMAARG
HSWPCLLQQTPTSTCTITDVQLFSMAPPVNLVAVHPWGSSSFVFITEHIKPDPPPEGVRLSPLAERQ
LQVQWEPGSGWPFPEIFSLKYWIRYKRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYYYVQAAQDLTDYG
ELSDWSLPATATMSLGK (서열번호 29)
```

[0194]

[0195] IL21r-알파-IL12a쇄 및 IL2rg-베타-IL27B쇄가 조합될 때(세포 내에서 또는 시험관내에서), 이들은 본 명세서에서 IL-21R-Fc-IL-35로서 지칭되는 이형이량체 단백질을 형성한다.

[0196] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 알파쇄는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 26의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 20의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 17 또는 서열번호 25에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 알파쇄는 "IL21r-베타-IL12a"로서 지칭될 수 있다.

[0197] 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IL21r-베타-IL12a쇄는 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
CPDLVCYTDYLTQVICILEMWNHLPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNATHATYTCHMDVFHF
MADDIFSVNITDQSGNYSQECGSFLLAESIKPAPPFNVTFTSGQYNISWRSDYEDPAFYMLKGKLYQE
LQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLPLEFRKDSSEYELQVRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQ
TQSEELKEGSGSDEGGEDGSKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVVVDVSQ
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLGSKEYCKVSSKGLPSSIEKTI
SNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGLKDEGGEDGSGSRNLPVATPDGPMFP
PCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLFYPCTSEEDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFIT
NGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMVQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSE
TVPQKSSLEEDPYFKTIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (서열번호 29)
```

[0198]

[0199] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 베타쇄는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 27의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 21의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 16 또는 서열번호 24에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하

는, 알파 코어 도메인. 이러한 베타 쇠는 "IL2rg-알파-IL27B"로서 지칭될 수 있다.

[0200] 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IL2rg-알파-IL27B 쇠는 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
LNTTILTPNGNEDTTADFFLTMTPTDLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLYHYWY
KNSDNDKVKQCSHYLFSEETISGCQLQKKIEHLYQTFVVLQDQPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENL
TLHKLSESQLELNWNRRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRF
NPLCGSAQHWSSEWSPHPIHWGSNTSKENPFLFALEAGSGSRKGGKRGSKYGPCCPPCPAPEFLGGPS
VFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLSGKEYKCKVSSKGLPSSIEKTISNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLS
LGKDEGGEDGSGSRKGPAAALTLPVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVSIATYRLGMAARGH
SWPCLQQTPSTSTCTITDQVLFMAPYVLNVTAVHPWGSSSSSFVPFITEHIKPDPEGVRLSPLAERQL
QVQWEPPGSGWPFPEIFSLKYWIRYKROGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYVQVAAQDLTDYGE
LSDWSLPATATMSLGK (서열번호 36)
```

[0201]

[0202] IL21r-베타-IL12a 쇠 및 IL2rg-알파-IL27B 쇠가 조합될 때(세포 내에서 또는 시험관내에서), 이들은 본 명세서에서 IL-21R-Fc-IL-35로서도 지칭될 수 있는 이형이량체 단백질을 형성한다.

[0203] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IFN $\gamma$ R의 세포외 도메인을 포함한다. IFN $\gamma$ R(인터페론 감마 수용체 1, IFN-감마 수용체 1, IFN-감마-R1, IFN-감마-R-알파, IFN $\gamma$  및 IFNGR1로도 알려짐)은 IFNGR2와 회합되어 사이토카인 인터페론 감마(IFNG)에 대한 수용체를 형성한다. 리간드 결합은 JAK/STAT 신호전달 경로의 활성화를 자극한다. 이는 감염제에 대한 세포 반응에 필요한 IFN-감마 경로에서 필수적인 역할을 한다. IFNGR1의 유전자 변형은 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염에 대한 감수성(susceptibility)과 연관된다. 추가로, IFNGR1의 결합은 가족성 파종 비정형 마이코박테리아 감염으로도 알려진 마이코박테리아 질환에 대한 멘델 감수성의 원인이 된다.

[0204]

실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IFN $\gamma$ R의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 IFN $\gamma$ R, 예를 들어, 인간 IFN $\gamma$ R의 공지된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0205] 실시형태에서, IFN $\gamma$ R의 세포외 도메인은 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
EMGTADLGPSSVPTPTNTVIESYNMNPVYWEYQIMPQVPVFTVEVKNYGVKNSEWIDACINISHHYCNI
SDHVGDPNSLWVRV/KARVGQKESAYAKSEEFVAVCRDGKIGPPKLDIRKEEKQIMIDIFHPSVFVNGDE
QEVDYDPTTCYIRVYNVYVRMNGSEIQYKILTQKEDDCDEIQCLAIQVSSLSNQYCVSAEGLVHVWG
VTTEKSKEVCITIFNSSIKG (서열번호 30)
```

[0206]

[0207] 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 IFN $\gamma$ R의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 서열번호 30에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0208]

실시형태에서, 이형이량체 단백질 중 하나의 쇠는 서열번호 30의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0209]

당업자는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용되는 문헌, 예를 들어, 문헌[Aguet et al., "Molecular cloning

and expression of the human interferon-gamma receptor" Cell 55 (2), 273-280 (1988); Stuber et al., "Alignment of disulfide bonds of the extracellular domain of the interferon gamma receptor and investigation of their role in biological activity", Biochemistry 32 (9), 2423-2430 (1993); Sakatsume et al., "The Jak kinases differentially associate with the alpha and beta (accessory factor) chains of the interferon gamma receptor to form a functional receptor unit capable of activating STAT transcription factors", J. Biol. Chem. 270 (29), 17528-17534 (1995); Walter et al., "Crystal structure of a complex between interferon-gamma and its soluble high-affinity receptor", Nature 376 (6537), 230-235 (1995); Sogabe et al., "Neutralizing epitopes on the extracellular interferon gamma receptor (IFNgammaR) alpha-chain characterized by homolog scanning mutagenesis and X-ray crystal structure of the A6 fab-IFNgammaR1-108 complex", J. Mol. Biol. 273 (4), 882-897 (1997); Thiel et al., "Observation of an unexpected third receptor molecule in the crystal structure of human interferon-gamma receptor complex", Structure 8 (9), 927-936 (2000); van de Wetering et al., "Functional analysis of naturally occurring amino acid substitutions in human IFN-gammaR1." Mol. Immunol. 47:1023-1030(2010)]을 참조함으로써 IFNγR의 공지된 아미노산 서열의 변이체를 선택할 수 있다.

[0210] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IFNGR2의 세포외 도메인을 포함한다. IFNGR2(인터페론 감마 수용체 2로도 알려져 있고, IFN-감마 수용체 2, 및 IFN-감마-R2로도 알려짐)는 감마 인터페론 수용체의 비-리간드-결합 베타 체이다. 인간 인터페론-감마 수용체는 IFNGR1 및 IFNGR2의 이형이량체이다. 리간드 결합은 JAK/STAT 신호전달 경로의 활성화를 자극한다. IFNGR2는 리간드 결합을 초래하는 다른 수용체 서브유닛과는 대조적으로 신호전달에 필요하다. IFNGR2의 결합은 가축성 파종 비정형 마이코박테리아 감염으로도 알려진 마이코박테리아 질환(MSMD)에 대한 멘델 감수성의 원인이 된다. MSMD는 상염색체 열성, 상염색체 우성 또는 X-연관 유전을 갖는 유전적으로 이질적인 질환이다.

[0211] 실시형태에서, 본 발명에서 유용한 이형이량체 단백질은 IFNGR2의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 IFNGR2, 예를 들어, 인간 IFNGR2의 공지된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0212] 실시형태에서, IFNGR2의 세포외 도메인은 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
SQLPAPQHPKIRLYNAEQVLSWEPVALSNSTRPVYQVQFKYTDKSWFTADIMSIGVNCTQITATECDF
TAASPSAGFPMDFNVTLRLRAELGALHSAWVTMPWFQHYRNVTVGPPENIEVTPGEGSLIIRFSSPFDI
ADTSTAFFCYVHYWEKGGIQQVKGPFRRSNSISLDNLKPSRVYCLQVQAQLLWNKSNIFRVGHLNSISC
YETMADASTELQQ (서열번호 31)
```

[0213]

[0214] 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 IFNGR2의 세포외 도메인의 변이체를 포함한다. 예로서, 변이체는 서열번호 31에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0215] 실시형태에서, 이형이량체 단백질 중 하나의 체는 서열번호 31의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0216] 당업자는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용되는 문헌, 예를 들어, 문헌[Soh et al., "Identification and

sequence of an accessory factor required for activation of the human interferon gamma receptor", Cell 76 (5), 793-802 (1994); Sakatsume et al., "The Jak kinases differentially associate with the alpha and beta (accessory factor) chains of the interferon gamma receptor to form a functional receptor unit capable of activating STAT transcription factors", J. Biol. Chem. 270 (29), 17528-17534 (1995); Rosenzweig et al., "Characterization of a dipeptide motif regulating IFN-gamma receptor 2 plasma membrane accumulation and IFN-gamma responsiveness", J. Immunol. 173 (6), 3991-3999 (2004); Mikulecky et al., "Crystal structure of human interferon-gamma receptor 2 reveals the structural basis for receptor specificity", Acta Crystallogr. D 75, 1017-1024 (2016); Kotenko et al., "Interaction between the components of the interferon gamma receptor complex." J. Biol. Chem. 270:20915-20921(1995)]을 참조함으로써 IFNGR2의 공지된 아미노산 서열의 변이체를 선택할 수 있다.

[0217] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 알파쇄는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 30의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 20의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 16 또는 서열번호 24에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 알파쇄는 "IFNGR-알파-IL12a"로서 지칭될 수 있다.

[0218] 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IFNGR-알파-IL12a쇄는 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
EMGTADLGPPSVPTPTNVTIESYNMNPVYWEYQIMPQVPVFTVEVKYGVKNSEWIDACINISHHYCNI
SDHVGDPNSLWVRVKARVGQKESAYAKSEEFACVCRDGKIGPPKLDIRKEEKQIMIDIFHPSVFNNGDE
QEVDDYDPTTCYIRVYNVYVRMNGSEIQYKILTQKEDDCDEIQCLAIIPVSSLNSQYCVSAEGLHVWG
VTTEKSKEVCITIFNSSIKGGSGSRKGGKRGSKYGPCCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPE
VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLGSKEYCKVSS
KGLPSSIEKTISNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLSLGKDEGGEDGSGSRNLPV
ATPDGPMFPCLLHHSQNLRAVSNMLQKARQTLFYPCTSEEDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCL
NSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNLMAVIDELM
QALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (서열번호 32)
```

[0219]

[0220] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 베타쇄는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 31의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 21의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 17 또는 서열번호 25에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 베타쇄는 "IFNGR2-베타-IL27B"로서 지칭될 수 있다.

[0221] 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IFNGR2-베타-IL27B쇄는 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
SQLPAPQHPKIRLYNAEQVLSWEPVALSNSTRPVVYQVQFKYTDSKWFTADIMSIGVNCTQITATECDF
TAASPSAGFPMDFNVTLRLRAELGALHSAWVTMPWFQHYRNVTVGPPENIEVTPGEGSLIIRFSSPFDI
ADTSTAFFCYVHYWEKGGIQQVKGPFRRNSISLDNLKPSRVYCLQVQAQLLWNKSNIFRVGHLSNISC
YETMADASTELQQSGSDEGGEDGSKYGPCCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLGSKEYCKVSSKGLP
SSIEKTISNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLSLGKRGKGGKRGSGSRKGPPAAL
TLPRVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVSFIATYRLGMAARGHWPCLQQTPTSTSTCTITDVQLF
SMAPYVLNVTAVHPWGSSSSFPFITEHIIKPDPPGVRSLPLAERQLQVQWEPGSGWPFPEIFSLKYW
IRYKRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYVQVAAQDLTDYGELSDWSLPATATMSLGK
(서열번호 33)
```

[0222]

[0223] IFNGR-알파-IL12a쇄 및 IFNGR2-베타-IL27B쇄가 조합될 때(세포 내에서 또는 시험관내에서), 이들은 본 명세서에서 IFN $\gamma$ R-Fc-IL-35로서 지칭되는 이형이량체 단백질을 형성한다.

[0224] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 알파쇄는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 30의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 20의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 17 또는 서열번호 25에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 알파쇄는 "IFNGR-베타-IL12a"로서 지칭될 수 있다.

[0225] 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IFN $\gamma$ R-베타-IL12a 쌍은 다음의 아미노산 서열을 가진다:

EMGTADLGSSVPTPTNVTIESYNNMNPVYWEYQIMPQVPVFTVEVKNYGVKNSEWIDACINISHHYCNI  
SDHVGDPNSLWVRVKARVGQKESAYAKSEEFVAVCRDGGKIGPPKLDIRKEEKQIMIDIFHPSVFNNGDE  
QEVDYDPEETTCYIRVYNVYVRMNGSEIQYKILTQKEDDCDEIQCLAIQVSSLSNQYCVSAEGLVHVVWG  
VTTEKSKEVCITIFNSSIKGGSGSDEGGEDGSKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRT  
EVTCTVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLGSKEYKCKVS  
SKGLPSSIEKTISSNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT  
TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGLGKRKGKRGSGSRNL  
PVATPDGPMFPCLLHHSQNLRAVSNMLQKARQTLFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNES  
CLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSYIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDE  
LMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (서열번호 38)

[0226]

[0227] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 베타 쌍은 하기를 포함한다: (1) 서열번호 31의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 21의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 16 또는 서열번호 24에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 베타 쌍은 "IFNGR2-알파-IL27B"로서 지칭될 수 있다.

[0228] 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IFNGR2-알파-IL27B 쌍은 다음의 아미노산 서열을 가진다:

SQLPAPQHPKIRLYNAEQVLSWEPVALSNSTRPVVYQVQFYKTDKSWFTADIMSIGVNCTQITATECDF  
TAASPSAGFPMDFNVTLRLRAELGALHSAWVTMPWFQHYRNVTVGPPENIEVTPGEGSLIIRFSSPFDI  
ADTSTAFFCYVHYWEKGGIQQVKGPFRRNSISLDNLKPSRVYCLQVQAQLLWNKSNIFRVGHLSNISC  
YETMADASTELQQSGSRKGGKRGSKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVV  
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLGSKEYKCKVSSKGLPS  
SIEKTISSNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD  
SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGLGKDEGGEDGSGSRKGPPAALT  
PRVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVSFIATYRLGMAARGHWPCLQQTPTSTCTITDVQLFS  
MAPYVLNVTAVHWPWGSSSFVPFITEHIKPDPEGVRLSPLAERQLQVQWEPGSGWPFPEIFSLKYWI  
RYKRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYVQVAAQDLTDYGELSDWSLPATATMSLGK (서열번호  
39)

[0229]

[0230] IFN $\gamma$ R-베타-IL12a 쌍 및 IFNGR2-알파-IL27B 쌍이 조합될 때(세포 내에서 또는 시험관내에서), 이들은 본 명세서에서 IFN $\gamma$ L-35로서도 지칭될 수 있는 이형이량체 단백질을 형성한다.

[0231] IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 일 실시형태는 상기 개시되어 있으며, 즉, Gp130-알파-IL12A 쌍 및 IL6RA-베타-IL27B 쌍을 포함한다. 대안의 실시형태에서, IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질은 IL6RA-알파-IL12a 쌍 및 Gp130-베타-IL27b를 포함할 수 있다.

[0232] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 알파 쌍은 하기를 포함한다: (1) 서열번호 19의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 20의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 16 또는 서열번호 24에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 알파 코어 도메인. 이러한 알파 쌍은 "IL6RA-알파-IL12a"로서 지칭될 수 있다.

[0233] 실시형태에서, 본 발명에서 사용되는 IL6RA-알파-IL12a 쌍은 다음의 아미노산 서열을 가진다:

LAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTCGPVEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRRLLSRV  
QLHDSGNYSCYRAGRPAAGTVHLLVDVPPEEPQLSCFRKSPLSNVCEWGPSTPSLTAKVLLVRKFQ  
NSPAEDFQEPCCQYSQESQKFSCLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVGSKFSTQTFTQCGGILQPDPPANIT  
VTAVARNPRWLSVTWQDPHWSNSSFYRLRFELRYAERSKFTFTWMVKDLQHHCVIHDAWSGLRHVV  
QLRAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRPPAENEVSTPMQALTTNKDDNIFRDSANATSLPVQ  
DSSSVPLPGSGSRKGGKRGSKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVVVDVVSQ  
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLGSKEYKCKVSSKGLPSSIEKTI  
SNATGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF  
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGLGKDEGGEDGSGSRNLVATPDGPMFP  
CLHHSQNLRAVSNMLQKARQTLFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITN  
GSCLASRKTSFMMALCLSSYIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSET  
VPQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (서열번호 34)

[0234]

[0235] 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 키메라 단백질에서 유용한 베타 쌍은 하기를 포함한다: (1) 서열번호 18의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제1 도메인, (b) 서열번호 21의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 제2 도메인, 및 (c) 서열번호 17 또는 서열번호 25에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하

는, 알파 코어 도메인. 이러한 베타 쇠는 "Gp130-베타-IL27b"로서 지칭될 수 있다.

[0236] 실시형태에서, 본 명세서에서 사용되는 Gp130-베타-IL27b 쇠는 다음의 아미노산 서열을 가진다:

```
ELLDPGCGISPEPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTD
IASLNIQLTCNLTFGQLEQNVYIGITIISGLPPEKPKNLSKIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEW
ATHKFADCKAKRDTPTSTCTVDYSTVYFVNIWVEAENALGKVTSDHINFDVPYKVKPNPPHNSVINS
EELSSILKLTWTNPSIKSVILKYNQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKED
GKGYWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPEANGKILDYEVTLTRW
KSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRLATLTVRNLVGKSDAAVLTPACDFQATHPVMDLKAFPKDNMLWVE
WTPPRESVKYILEWCVLSDKAPCITDWQQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVPVYADGPGSPESIK
AYLKQAPPSKGPTVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAENVDSSTHEYTLSS
LTSDTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIE (서열번호 35)
```

[0237]

[0238] IL6RA-알파-IL12a 쇠 및 Gp130-베타-IL27b 쇠가 조합될 때(세포 내에서 또는 시험관내에서), 이들은 본 명세서에서 IL-6R-Fc-IL-35로서도 지칭될 수 있는 이형이량체 단백질을 형성한다.

[0239] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 임의의 공지된 사이토카인, 성장 인자 및/또는 호르몬의 변이체를 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 사이토카인, 성장 인자 및/또는 호르몬에 대한 임의의 공지된 수용체의 변이체를 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 임의의 공지된 세포의 도메인의 변이체, 예를 들어, 공지된 아미노산 또는 핵산 서열에 대해 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다.

[0240] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 임의의 공지된 단백질 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절단으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0241] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이고, 보존적 및/또는 비보존적 치환을 포함할 수 있다.

[0242] "보존적 치환"은, 예를 들어, 연관된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양극성 특성의 유사성에 기반하여 이루어질 수 있다. 20개의 천연 유래 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 그룹에 따라 그룹화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: 쇠 배향에 영향을 미치는 His, Lys, Arg; (5) 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0243] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "보존적 치환"은 상기 나타난 6개의 표준 아미노산기의 동일 그룹 내에 열거된 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로서 정의된다. 예를 들어, Glu에 의한 Asp의 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드에서 하나의 음전하를 보유한다. 추가로, 글리신 및 프롤린은 이들이 α-나선을 붕괴시키는 능력에 기반하여 다른 것으로 치환될 수 있다.

[0244] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "비-보존적 치환"은 상기 나타난 6개의 표준 아미노산 기(1) 내지 (6)의 상이한 그룹에 열거되는 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로서 정의된다.

[0245] 다양한 실시형태에서, 치환은 또한 비고전적 아미노산(예를 들어, 일반적으로, 셀레노시스테인, 피롤라이신, N-폼일메티오닌 β-알라닌, GABA 및 δ-아미노레볼린산, 4-아미노벤조산(PABA), 공통 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노뷰티르산, α-아미노 아이소뷰티르산, 4-아미노뷰티르산, Abu, 2-아미노 뷰티르산, γ-Abu, ε-Ahx, 6-아미노 핵산산, Aib, 2-아미노 아이소뷰티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스템산, t-뷰틸글리신, t-뷰틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β-알라닌, 플루오로-아미노산, 설계자 아미노산, 예컨대, β 메틸 아미노산, C α-메틸 아미노산, N α-메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체)을 포함할 수 있다.

[0246] 코돈 축퇴성을 고려하는 것을 포함하는, 유전자 암호를 참고로 하여 이형이량체 단백질의 뉴클레오타이드 서열

로 돌연변이가 이루어질 수 있다.

- [0247] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 (예를 들어, 종양에 대해) 면역 활성화를 촉진시킬 수 있고, 촉진시키는 단계를 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 (예를 들어, 종양 세포가 생존하게 하는) 면역 저해를 억제할 수 있고, 억제시키는 단계를 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 개선된 면역 활성화 및/또는 면역 저해의 개선된 억제를 제공한다.
- [0248] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 면역 반응의 크기를 조절하는, 예를 들어, 효과기 산출 수준을 조절할 수 있거나, 조절하는 단계를 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 암 치료를 위해 사용될 때, 본 이형이량체 단백질은 증가된 수준의 사이토카인 생산 자극, 증식 또는 표적 사멸 가능성을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, T 세포 반응 규모를 증가시키는 면역 저해와 비교하여 면역 자극 정도를 변경시킨다.
- [0249] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은, 일부 실시형태에서, 종양 세포 표면 상에서 저해 리간드의 마스킹 및 면역 저해 리간드의 면역 자극 리간드로의 대체를 수반할 수 있거나, 이를 수반하는 방법에서의 용도를 발견한다. 따라서, 본 이형이량체 단백질, 일부 실시형태에서, 저해성 면역 신호의 감소 또는 제거, 및/또는 면역 자극 신호의 증가 또는 활성화를 수반할 수 있거나, 수반하는 방법에서의 용도를 발견한다. 예를 들어, 저해 신호를 보유하는 (따라서 면역 반응을 피하는) 종양 세포는 T 세포 상에서 양의 신호 결합을 대체하고, 이어서, 종양 세포를 공격할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 저해성 면역 신호는 본 이형이량체 단백질에 의해 마스킹되고, 자극 면역 신호는 활성화된다. 이러한 유리한 특성은 본 이형이량체 단백질의 단일 작제물 접근에 의해 향상된다. 예를 들어, 신호 대체는 거의 동시에 달성될 수 있고, 신호 대체는 임상적으로 중요한 부위(예를 들어, 종양 미세환경)에서 국소화되도록 맞춤된다.
- [0250] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 면역 자극 수용체/리간드 쌍의 결합을 자극 또는 향상시킬 수 있거나, 자극 또는 향상시키는 단계를 포함하는 방법에서의 용도를 발견한다.
- [0251] 다른 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 면역 조절을 수반하고/하거나 향상시키고/시키거나, 회복하고/하거나, 촉진시키고/시키거나, 자극할 수 있거나, 이렇게 하는 것을 수반하는 방법에서의 용도를 발견한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 본 이형이량체 단백질은 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 종양 세포에 대한 하나 이상의 면역 세포의 활성 또는 활성화를 회복하고/하거나, 촉진시키고/시키거나, 자극한다: T 세포, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 항-종양 대식세포(예를 들어, M1 대식세포), B 세포 및 수지상 세포. 일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 생존 전 신호를 포함하는 하나 이상의 T-세포 고유 신호; 자가분비 또는 체장 성장 신호; p38 MAPK-, ERK-, STAT-, JAK-, AKT- 또는 PI3K-매개 신호; 항-세포사멸사 신호; 및/또는 전염증 사이토카인 생산 또는 T 세포 이동 또는 T 세포 종양 침윤 중 하나 이상을 촉진시키고/시키거나 이를 위해 필요한 신호를 활성화 및/또는 자극하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 T 세포의 활성 및/또는 활성화를 향상시키고/시키거나, 회복하고/하거나, 촉진시키고/시키거나, 자극한다.
- [0252] 일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 종양 또는 종양 미세환경 내로 T 세포(세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포를 포함하지만, 이들로 제한되지 않음), B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 수지상 세포, 단핵구 및 대식세포(예를 들어, M1 및 M2 중 하나 이상) 중 하나 이상의 증가를 야기할 수 있거나, 야기하는 단계를 수반하는 방법에서의 용도를 발견한다. 일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 종양 및/또는 종양 미세환경(TME)에 대한 면역억제 세포(예를 들어, 골수성-유래 억제자 세포(MDSC), 조절자 T 세포(Treg), 종양 연관 호중구(TAN), M2 대식세포, 및 종양 연관 대식세포(TAM))의 보충을 저해하고/하거나 보충 감소를 야기할 수 있거나, 이 단계를 수반하는 방법에서의 용도를 발견한다. 일부 실시형태에서, 본 요법은 종양 부위 및/또는 M1 대식세포를 선호하는 TME에서 M2 대식세포에 대한 M1 대식세포의 비를 변경시킬 수 있다.
- [0253] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 유효량의 본 명세서에 기재된 이형이량체 단백질을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 종양에 대한 T 세포 비활성화 및/또는 면역 관용을 저해하고/하거나 감소시킬 수 있고, 이런 단계를 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 IFN $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17A, IL-17F 및 IL-22 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 사이토카인의 혈청 수준을 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 치료된 대상체의 혈청에서 IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17A, IL-22 또는 IFN $\gamma$ 를 향상시킬 수 있다.

[0254] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 항-종양 CD8<sup>+</sup> 및/또는 CD4<sup>+</sup> T 세포의 세포사를 저해하고/하거나 차단시키고/시키거나 감소시키거나; 전-종양 T 세포의 세포사를 자극하고/하거나, 유도하고/하거나 증가시킨다. T 세포 고갈은 클론 결실을 끝내는, 증식성 및 효과기 기능의 진행성 손실을 특징으로 하는 T 세포 기능장애 상태이다. 따라서, 전-종양 T 세포는 다수의 만성 감염 및 암 동안에 일어나는 T 세포 기능장애 상태를 지칭한다. 이 기능장애는 불량한 증식 및/또는 효과기 기능, 기능성 효과기 또는 기억 T 세포와 별개의 저해 수용체 및 전사 상태의 지속된 발현으로 정의된다. 고갈은 감염 및 종양의 최적의 제어를 막는다. 또한, 항-종양 CD8<sup>+</sup> 및/또는 CD4<sup>+</sup> T 세포는 종양에 대한 면역 반응을 증가시킬 수 있는 T 세포를 지칭한다. 예시적인 전-종양 T 세포는 Treg, 하나 이상의 관문 저해 수용체를 발현시키는 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup> T 세포, Th2 세포 및 Th17 세포를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 관문 저해 수용체는 제어되지 않는 면역 반응을 방지하거나 저해하는 면역 세포 상태에서 발현되는 수용체(예를 들어, CTLA-4, B7-H3, B7-H4, TIM-3)를 지칭한다.

[0255] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 조절자 T 세포에 대한 효과기 T 세포의 비를 증가시킬 수 있고, 이를 증가시키는 단계를 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 예시적인 효과기 T 세포는 ICOS<sup>+</sup> 효과기 T 세포; 세포독성 T 세포(예를 들어, αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>); CD4<sup>+</sup> 효과기 T 세포(예를 들어, αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CCR7<sup>+</sup>, CD62Lhi, IL-7R/CD127<sup>+</sup>); CD8<sup>+</sup> 효과기 T 세포(예를 들어, αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CCR7<sup>+</sup>, CD62Lhi, IL-7R/CD127<sup>+</sup>); 효과기 기억 T 세포(예를 들어, CD62L저(low), CD44<sup>+</sup>, TCR, CD3<sup>+</sup>, IL-7R/CD127<sup>+</sup>, IL-15R<sup>+</sup>, CCR7<sup>+</sup>); 중심 기억 T 세포(예를 들어, CCR7<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD27<sup>+</sup>; 또는 CCR7hi, CD44<sup>+</sup>, CD62Lhi, TCR, CD3<sup>+</sup>, IL-7R/CD127<sup>+</sup>, IL-15R<sup>+</sup>); CD62L<sup>+</sup> 효과기 T 세포; 초기 효과기 기억 T 세포(CD27<sup>+</sup> CD62L) 및 후기 효과기 기억 T 세포(CD27<sup>+</sup> CD62L)를 포함하는 CD8<sup>+</sup> 효과기 기억 T 세포(TEM)(각각 TemE 및 TemL); CD127<sup>+</sup>CD25(저/-) 효과기 T 세포; CD127<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 효과기 T 세포; CD8<sup>+</sup> 줄기 세포 기억 효과기 세포(TSCM)(예를 들어, CD44(저)CD62L(고)CD122(고)sca<sup>+</sup>); TH1 효과기 T-세포(예를 들어, CXCR3<sup>+</sup>, CXCR6<sup>+</sup> 및 CCR5<sup>+</sup>; 또는 αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, IL-12R<sup>+</sup>, IFN-γ<sup>+</sup>, CXCR3<sup>+</sup>), TH2 효과기 T 세포(예를 들어, CCR3<sup>+</sup>, CCR4<sup>+</sup> 및 CCR8<sup>+</sup>; 또는 αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, IL-4R<sup>+</sup>, IL-33R<sup>+</sup>, CCR4<sup>+</sup>, IL-17RB<sup>+</sup>, CRTH2<sup>+</sup>); TH9 효과기 T 세포(예를 들어, αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>); TH17 효과기 T 세포(예를 들어, αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, IL-23R<sup>+</sup>, CCR6<sup>+</sup>, IL-1R<sup>+</sup>); CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> 효과기 T 세포, CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup> 효과기 T 세포; 및 IL-2, IL-4 및/또는 IFN-γ를 분비하는 효과기 T 세포를 포함한다. 예시적인 조절 T 세포는 ICOS<sup>+</sup> 조절 T 세포, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> 조절 T 세포, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 조절 T 세포, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> 조절 T 세포, CD4<sup>+</sup>CD25고 조절 T 세포, TIM-3<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> 조절 T 세포, 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3)<sup>+</sup> 조절 T 세포, CTLA-4/CD152<sup>+</sup> 조절 T 세포, 뉴로필린-1(Nrp-1)<sup>+</sup> 조절 T 세포, CCR4<sup>+</sup>CCR8<sup>+</sup> 조절 T 세포, CD62L(L-셀렉틴)<sup>+</sup> 조절 T 세포, CD45RB저 조절 T 세포, CD127저 조절 T 세포, LRRC32/GARP<sup>+</sup> 조절 T 세포, CD39<sup>+</sup> 조절 T 세포, GITR<sup>+</sup> 조절 T 세포, LAP<sup>+</sup> 조절 T 세포, 1B11<sup>+</sup> 조절 T 세포, BTLA<sup>+</sup> 조절 T 세포, 1형 조절 T 세포(Tr1 세포), T 헬퍼 3형(Th3) 세포, 자연 살해 T 세포 표현형의 조절 세포(NKTreg), CD8<sup>+</sup> 조절 T 세포, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> 조절 T 세포 및/또는 IL-10, IL-35, TGF-β, TNF-α, 갈렉틴-1(Galectin-1), IFN-γ 및/또는 MCP1을 분비하는 조절 T-세포를 포함한다.

[0256] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 약 12시간, 약 24시간, 약 48시간, 약 72시간 또는 약 96시간 또는 약 1주 또는 약 2주보다 길지 않은 시간 동안 효과기 T 세포를 일시적으로 자극할 수 있고, 자극하는 단계를 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 약 12시간, 약 24시간, 약 48시간, 약 72시간 또는 약 96시간 또는 약 1주 또는 약 2주보다 길지 않은 시간 동안 조절 T 세포를 일시적으로 고갈 또는 저해할 수 있고, 고갈 또는 저해하는 단계를 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 효과기 T 세포의 일시적 자극 및/또는 조절 T 세포의 일시적 고갈 또는 저해는 실질적으로 환자의 혈류에서 또는 림프양 조직, 예를 들어, 골수, 림프절, 비장, 흉선, 점막-관련 림프양 조직(MALT), 비-림프양 조직을 포함하는 특정 조직/위치에서, 또는 종양 미세환경에서 일어난다.

[0257] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 사용의 용이성 및 생산의 용이성을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 이점을 제공한다. 이는 2가지의 별개의 면역요법제가 2회의 독립적 제조 공정 대신 단일 제조 공정을 가능하게 하는 단일 제품과 조합되기 때문이다. 또한, 2종의 별개의 제제 대신 단일 제제의 투여는 보다 용이한 투

여 및 보다 큰 환자 순응도를 가능하게 한다. 추가로, 예를 들어, 수많은 이항화 결합 및 번역 후 변형, 예컨대, 글리코실화를 포함하는 거대 다량체 단백질인 단클론성 항체와 대조적으로, 본 이형이량체 단백질은 제조에 있어서 보다 용이하고 더 비용 효과적이다.

[0258] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 2종의 면역요법제의 개선된 부위-특이적 상호작용을 가능하게 하기 때문에 상승적 치료 효과를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 부위를 벗어나는 것 및/또는 전신 독성을 감소시키는 것에 대한 가능성을 제공한다.

[0259] **질환; 치료 방법 및 환자 선택**

[0260] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 한 가지 이상의 자가면역 질환 또는 장애의 치료를 위한 이형이량체 단백질의 용도에 관한 것이다. 다양한 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애의 치료는 면역 자극 이상으로 면역 저해를 선호하는 본 이형이량체 단백질을 이용하여 면역계를 조절하는 것을 수반할 수 있다. 본 이형이량체 단백질에 의해 치료 가능한 예시적인 자가면역 질환 또는 장애는 신체 자체의 항원이 면역 반응에 대한 표적이 되는 것, 예를 들어, 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 진성 당뇨병, 강직성 척추염, 쇼그렌 증후군, 염증성 장 질환 (예를 들어, 궤양성 대장염, 크론병), 다발성 경화증, 사르코이드증, 건선, 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 건선, 과민반응(예를 들어, 알레르기, 건조열, 천식 및 급성 부종 원인 I형 과민반응), 및 혈관염을 포함한다.

[0261] 본 발명의 이형이량체 단백질을 이용하여 치료되거나 예방될 수 있는 예시적인 자가면역 질환 또는 병태는 다발성 경화증, 진성 당뇨병, 루푸스, 셀리악병, 크론병, 궤양성 대장염, 길랑-바레 증후군, 피부경화증, 굿파스처 증후군, 베게너 육아종증, 자가면역 뇌전증, 라스무센뇌염, 원발 담즙성 담관염, 경화성 담관염, 자가면역성 간염, 애디슨병, 하시모토 갑상선염, 섬유근육통, 메니에르 증후군; 이식 거부(예를 들어, 동종이식편 거부의 방지), 악성 빈혈, 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 피부근육염, 쇼그렌 증후군, 루푸스 홍반성 낭창, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 라이터 증후군, 그레이브스병 및 기타 자가면역 질환을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0262] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 암 및/또는 종양; 예를 들어, 암 및/또는 종양의 치료 또는 예방에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 암 치료는 다양한 실시형태에서, 면역 저해 이상으로 면역 자극을 선호하는 본 이형이량체 단백질을 이용하여 면역계를 조절하는 것을 수반할 수 있다.

[0263] 암 또는 종양은 세포의 제어되지 않는 성장 및/또는 비정상적으로 증가된 세포 생존 및/또는 신체 기관 및 시스템의 정상 기능을 방해하는 세포자멸사의 저해를 지칭한다. 양성 및 악성 암, 폴립, 과형성뿐만 아니라 휴면 종양 또는 미세전이가 포함된다. 또한, 면역계에 의해 방해되지 않는 비정상적 증식을 갖는 세포(예를 들어, 바이러스 감염 세포)가 포함된다. 암은 원발성 암 또는 전이성 암일 수 있다. 원발성 암은 임상적으로 검출 가능하게 되는 본래의 부위에서의 암 세포 면적일 수 있고, 원발성 암일 수 있다. 대조적으로, 전이성 암은 하나의 기관 또는 부분으로부터 비인접 기관 또는 부분까지의 질환의 확산일 수 있다. 전이성 암은 국소 면적에서 둘러싸는 정상 조직을 침투하고 침윤하는 능력을 획득하여, 국소 전이일 수 있는 새로운 종양을 형성하는 암 세포에 의해 야기될 수 있다. 암은 또한 림프관 및/또는 혈관 벽을 침투하는 능력을 획득하는 암 세포에 의해 야기될 수 있으며, 이후에 암 세포는 신체 내 다른 부위 및 조직으로 혈류를 통해 (이에 의해 순환성 종양 세포가 됨) 순환할 수 있다. 암은 림프관 또는 혈행성 확산과 같은 과정으로 인한 것일 수 있다. 암은 또한 다른 부위에 남아있게 된 종양 세포에 의해 야기되고, 혈관 또는 벽을 통해 재침투하며, 증식을 계속하고, 궁극적으로 다른 임상적으로 검출 가능한 종양을 형성할 수 있다. 암은 이런 새로운 종양일 수 있는데, 이는 전이성(또는 2차성) 종양일 수 있다.

[0264] 암은 전이된 종양 세포에 의해 야기될 수 있는데, 이는 2차성 또는 전이성 종양일 수 있다. 종양 세포는 본래의 종양에 있는 세포와 유사할 수 있다. 예로서, 유방암 또는 결장암이 간으로 전이된다면, 2차성 종양은, 간에 존재하기는 하지만, 비정상 간 세포가 아닌, 비정상 유방 또는 결장 세포로 구성된다. 따라서 간의 종양은 간암이 아닌, 전이성 유방암 또는 전이성 결장암일 수 있다.

[0265] 암은 임의의 조직으로부터 유래될 수 있다. 암은 흑색종, 결장, 유방 또는 전립선으로부터 유래될 수 있으며, 따라서 본래 각각 피부, 결장, 유방 또는 전립선인 세포로 구성될 수 있다. 암은 또한 백혈병 또는 림프종일 수 있는 혈액학적 악성종양일 수 있다. 암은 조직, 예컨대, 간, 폐, 방광 또는 장을 침윤할 수 있다.

[0266] 본 발명의 대표적인 암 및/또는 종양은 기저 세포 암종, 담관 암; 방광 암; 골암; 뇌 및 중추 신경계 암; 유방 암; 복막암; 자궁암; 용모막 암종; 결장 및 직장암; 결합 조직암; 소화계의 암; 자궁내막암; 식도암; 안암; 두경부암; 위암(위장암을 포함); 교모세포종; 간암종; 간종양; 상피내 신생물; 신장 또는 신세포암; 후두암; 백혈

병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평세포 암종); 흑색종; 골수종; 신경아세포종; 구강암(입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선 암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 침샘 암종; 육종; 피부암; 편평세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 음문암; 호지킨 및 비호지킨 림프종뿐만 아니라 B-세포 림프종을 포함하는 림프종(저등급/여포성 비호지킨림프종(NHL); 소형 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급 미만성 NHL; 고등급 면역아세포 NHL; 고등급 림프아구성 NHL; 고등급 소형 비절단 세포 NHL; 큰 덩어리(bulky) 질환 NHL; 외투막 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 마크로글로불린증; 만성 림프구성 백혈병(PLL); 급성 림프아구성 백혈병(ALL); 모발 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 및 기타 암종 및 육종; 및 이식 후 림프구성식성 장애(PTLD)뿐만 아니라 모반증, 부종(예컨대, 뇌 종양과 연관된 것) 및 메이그 증후군과 연관된 비정상적 혈관 증식을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0267] 일부 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 치료-난치성 암을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 1종 이상의 면역 조절제에 대해 난치성인 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 치료 12주 정도 후에 치료에 반응이 없거나, 심지어 진행이 없는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 PD-L2에 대해 난치성이며, 예를 들어, 니볼루맵(ONO-4538/BMS-936558, MDX1106, OPDIVO, 브리스톨 마이어스 스쿼프(BRISTOL MYERS SQUIBB)), 펠름리주맵(키트루다, 머크(MERCK)), 피딜리주맵(CT-011, 큐어 테크(CURE TECH)), MK-3475(머크), BMS 936559(브리스톨 마이어스 스쿼프), 이브루티닙(PHARMACYCLICS/ABBVIE), 아테졸리주맵(티센트릭, 제넨테크(GENENTECH)), 및/또는 MPDL3280A(ROCHE)-난치성 환자를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CTLA-4 제제에 대해 난치성, 예를 들어, 이필리무맵(여보이(YERVOY))-난치성 환자(예를 들어, 흑색종 환자)이다. 따라서, 다양한 실시형태에서, 본 발명은 1종 이상의 면역 조절제의 단일요법을 포함하는 다양한 요법에 대해 비반응성인 환자를 구하는 암 치료 방법을 제공한다.

[0268] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 종양 미세환경 내에서 세포 또는 조직을 표적화하는 이형이량체 단백질을 제공한다. 일부 실시형태에서, 종양 미세환경 내의 세포 또는 조직은 이형이량체 단백질의 하나 이상의 표적 또는 결합 상대를 발현시킨다. 종양 미세환경은 종양이 존재하는 세포, 분비된 단백질, 생리적 소분자 및 혈관을 포함하는 세포 환경을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 종양 미세환경 내의 세포 또는 조직은 종양 혈관구조; 종양-침윤성 림프구; 섬유아세포 망상 세포; 내피 전구 세포(EPC); 암-연관 섬유아세포; 혈관주위세포; 다른 기질 세포; 세포외 기질(ECM)의 성분; 수지상 세포; 항원 제시 세포; T-세포; 조절 T 세포; 대식세포; 호중구; 및 종양에 근접하여 위치된 기타 면역 세포 중 하나 이상이다. 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 암세포를 표적화한다. 일부 실시형태에서, 암세포는 이형이량체 단백질의 표적 또는 결합 상대 중 하나 이상을 발현시킨다.

[0269] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 이형이량체 단백질은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 수용체를 발현시키는 세포(예를 들어, 암 세포 또는 면역 세포)를 표적화할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 이형이량체 단백질은 본 명세서에 기재된 바와 같은 사이토카인, 성장 인자 및/또는 호르몬에 대한 임의의 수용체를 발현시키는 세포를 표적화할 수 있다.

[0270] 일부 실시형태에서, 본 방법은 추가적인 제제에 대해 난치성인 환자에서 이형이량체 단백질에 의한 치료를 제공하며, 이러한 "추가적인 제제"는 본 명세서에 기재된 다양한 화학치료제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 것이다.

[0271] 일부 양상에서, 본 키메라 제제는 세포내 병원균을 제거하는 데 사용된다. 일부 양상에서, 본 키메라 제제는 한 가지 이상의 감염을 치료하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 바이러스 감염(예를 들어, HIV 및 HCV를 포함), 기생충 감염(예를 들어, 말라리아 감염) 및 박테리아 감염을 치료하는 방법에서 사용된다. 다양한 실시형태에서, 감염은 면역억제를 유도한다. 예를 들어, HIV 감염은 종종 감염 대상체에서 면역억제를 초래한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 이러한 감염의 치료는 다양한 실시형태에서, 면역 저해 이상으로 면역 자극을 선호하는 본 이형이량체 단백질을 이용하여 면역계를 조절하는 것을 수반할 수 있다. 대안적으로, 본 발명은 면역활성화를 유도하는 감염을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 예를 들어, 장 연충 감염은 만성 면역 활성화와 연관되었다. 이들 실시형태에서, 이러한 감염의 치료는 면역 자극 이상으로 면역 저해를 선호하는 본 이형이량체 단백질을 이용하여 면역계를 조절하는 것을 수반할 수 있다.

[0272] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 급성 또는 만성 바이러스 감염, 예를 들어, 호흡기의 감염, 유두종 바이러스 감염, 단순 포진 바이러스(HSV) 감염, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염, 그리고 장기의 바이러스 감염, 예컨

대, 간염 바이러스에 의한 감염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 플라비바이러스과(Flaviviridae)의 바이러스에 의해 야기된다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과의 바이러스는 황열바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 뎅기 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 세인트 루이스 뇌염 바이러스, 및 C형 간염 바이러스로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 바이러스 감염은 피코르나바이러스과(Picornaviridae)의 바이러스, 예를 들어, 폴리오바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스에 의해 야기된다. 다른 실시형태에서, 바이러스 감염은 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)의 구성원, 예를 들어, 인플루엔자 바이러스에 의해 야기된다. 다른 실시형태에서, 바이러스 감염은 레트로바이러스과(Retroviridae)의 구성원, 예를 들어, 렌티바이러스에 의해 야기된다. 다른 실시형태에서, 바이러스 감염은 파라믹소바이러스과(Paramyxoviridae)의 구성원, 예를 들어, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 파라인플루엔자 바이러스, 이하선염 바이러스(예를 들어, 볼거리 바이러스), 홍역 바이러스 및 인간 메타페렴바이러스에 의해 야기된다. 다른 실시형태에서, 바이러스 감염은 분야바이러스과(Bunyaviridae)의 구성원, 예를 들어, 한타바이러스에 의해 야기된다. 다른 실시형태에서, 바이러스 감염은 레오바이러스과(Reoviridae)의 구성원, 예를 들어, 로타바이러스에 의해 야기된다.

[0273]

다양한 실시형태에서, 본 발명은 기생충 감염, 예컨대, 원생동물 또는 연충 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 기생충 감염은 원생동물 기생충에 의한다. 일부 실시형태에서, 오리티지아(Ortiziab) 기생충은 소화관 원충, 조직 원충 또는 혈액 원충으로부터 선택된다. 예시적인 원생동물 기생충은 엔타모에바 히스토리카(*Entamoeba histolytica*), 지아디아 람블리아(*Giardia lamblia*), 크립토스포리듐 무리스(*Cryptosporidium muris*), 트리파노소마티다 감비엔스(*Trypanosomatida gambiense*), 트리파노소마티다 로데시엔스(*Trypanosomatida rhodesiense*), 트리파노소마티다 쿠루시(*Trypanosomatida cruzi*), 리슈마니아 멕시카나(*Leishmania mexicana*), 리슈마니아 브라질리엔시스(*Leishmania braziliensis*), 리슈마니아 트로피카(*Leishmania tropica*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라즈마 곤디(*Toxoplasma gondii*), 플라즈모듐 비박스(*Plasmodium vivax*), 플라즈모듐 오발레(*Plasmodium ovale*), 플라즈모듐 말라리아(*Plasmodium malariae*), 플라즈모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 트리코모나스 바지날리스(*Trichomonas vaginalis*) 및 히스토모나스 메레아그리디스(*Histomonas meleagridis*)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 기생충 감염은 연충 기생충, 예컨대, 선충(예를 들어, 쌍기충강)에 의한다. 일부 실시형태에서, 기생충은 세세멘테아(Secementea)(예를 들어, 편충(*Trichuris trichiura*), 회충(*Ascaris lumbricoides*), 요충(*Enterobius vermicularis*), 두비니구충(*Ancylostoma duodenale*), 아메리카구충(*Necator americanus*), 분선충(*Strongyloides stercoralis*), 반크롭트 사상충(*Wuchereria bancrofti*), 용선충(*Dracunculus medinensis*))으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 기생충은 흡충(예를 들어, 흡혈충, 간흡충, 장흡충 및 폐흡충)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 기생충은 만손주혈흡충(*Schistosoma mansoni*), 빌라르즈 주혈흡충(*Schistosoma haematobium*), 일본주혈흡충(*Schistosoma japonicum*), 간충(*Fasciola hepatica*), 거대간질(*Fasciola gigantica*), 이형이형흡충(*Heterophyes heterophyes*), 웨스터만폐흡충(*Paragonimus westermani*)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 기생충은 편형동물(예를 들어, 유구조충(*Taenia solium*), 무구조충(*Taenia saginata*), 소형조충(*Hymenolepis nana*), 단방조충(*Echinococcus granulosus*))로부터 선택된다.

[0274]

다양한 실시형태에서, 본 발명은 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 실시형태에서, 박테리아 감염은 그람-양성 박테리아, 그람-음성 박테리아, 호기성 및/또는 혐기성 박테리아에 의한다. 다양한 실시형태에서, 박테리아는 스태필로코커스(*Staphylococcus*), 락토바실러스(*Lactobacillus*), 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 사르시나(*Sarcina*), 에스케리키아(*Escherichia*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 아시네토박터(*Acinetobacter*), 마이코박테리움(*Mycobacterium*), 프로테우스(*Proteus*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 시트로박터(*Citrobacter*), 나이세리아(*Nisseria*), 바실러스(*Bacillus*), 박테로이데스(*Bacteroides*), 펩토코커스(*Peptococcus*), 클로스트리듐(*Clostridium*), 살모넬라(*Salmonella*), 시겔라(*Shigella*), 세라티아(*Serratia*), 헤모필루스(*Haemophilus*), 브루셀라(*Brucella*) 및 기타 유기체로부터 선택되지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 박테리아는 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 아시도보란스(*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리케네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 스테노트로포모나스 말토틸리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 아에로모나스 하이드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 시트로박터 프레운디(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리

티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리애(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아카에(*Shigella cloacae*), 엔테로박터 아에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 모르가넬라 모르가니(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아티(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 칼코아세트쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 하에몰리티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인터메디아(*Yersinia intermedia*), 보르데텔라 퍼투시스(*Bordetella pertussis*), 보르데텔라 파라페르투시스(*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 브로키셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 헤모필루스 하에몰리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 파라헤몰리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 헤모필루스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*), 파스퇴렐라 톨토시다(*Pasteurella multocida*), 파스퇴렐라 하에몰리티카(*Pasteurella haemolytica*), 브란하멜라 카타르할리스(*Branhamella catarrhalis*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜라이(*Campylobacter coli*), 보렐리아 부르도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라하에몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 네이세리아 고노레아(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 킹겔라(*Kingella*), 모락셀라(*Moraxella*), 가르드네렐라 바기날리스(*Gardnerella vaginalis*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 3452A 상동체 그룹, 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게르티(*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 스플란크니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*), 클로스트리듐 디피실(*Clostridium difficile*), 마이코박테륨 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테륨(*Mycobacterium avium*), 마이코박테륨 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*), 마이코박테륨 레프라(*Mycobacterium leprae*), 코리네박테륨 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테륨 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 피오제네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코커스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 스탕필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스탕필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스탕필로코커스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스탕필로코커스 인터메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스탕필로코커스 하이쿠스 아종 하이쿠스(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*), 스탕필로코커스 하에몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스탕필로코커스 호미니스(*Staphylococcus hominis*) 또는 스탕필로코커스 사카롤리티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)로부터 선택되지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0275] 또 다른 양상에서, 본 발명은 T 세포-매개 질환 및 장애, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있는 질환 또는 장애 및 염증성 질환 또는 장애, 이식편대 숙주질환(GVHD), 이식 거부, 및 T 세포 증식성 장애를 치료하고, 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0276] 일부 양상에서, 본 키메라 제제는, 예를 들어, 면역 자극 신호를 갖는 세포의 도메인을 통해, T 세포를 활성화시키는 방법에서 사용된다.

[0277] 일부 양상에서, 본 키메라 제제는 면역억제 신호의 세포 전염을 방지하는 방법에서 사용된다.

#### [0278] 병용 요법 및 조합

[0279] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이형이량체 단백질, 및 추가적인 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 공동 투여 및/또는 공동 제형화에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 임의의 조성물은 공동 제형화 및/또는 공동 투여될 수 있다.

[0280] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질은 다른 제제와 함께 공동 투여될 때 상승적

으로 작용하고, 이러한 제제가 단일요법으로서 사용될 때 통상적으로 사용되는 용량보다 더 낮은 용량으로 투여된다. 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 언급된 임의의 제제는 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질과 병용하여 사용될 수 있다.

[0281] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 이형이량체 단백질은 본 명세서에 개시된 다른 이형이량체 단백질과 공동 투여될 수 있다. 이론에 의해 구속되는 것을 원하지는 않지만, 선천성 면역 반응을 유도하는 하나 이상의 이형이량체 단백질 및 적응 면역 반응을 유도하는 하나 이상의 이형이량체 단백질의 투여를 수반하는 병용 요법은 상승적 효과(예를 들어, 상승적 항-종양 효과)를 제공하는 것으로 여겨진다.

[0282] 다양한 실시형태에서, 선천성 면역 반응을 유도하는 임의의 이형이량체 단백질이 본 발명에서 이용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 적응 면역 반응을 유도하는 임의의 이형이량체 단백질이 본 발명에서 이용될 수 있다.

[0283] 암 분야를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는 일부 실시형태에서, 본 발명은 추가적인 제제로서 화학치료제에 관한 것이다. 화학치료제의 예는 알킬화제, 예컨대, 티오테파 및 사이토크산(CYTOXAN) 사이클로포스파마이드; 알킬 설폰산, 예컨대, 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대, 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 유레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜아민(알트레타민을 포함함), 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포프라마이드, 트라이에틸렌싸이오포스포라마이드 및 트라이메틸올로멜라민; 아세토게닌(예를 들어, 불라타신 및 불라타신온); 캄토테신(합성 유사체 토포테칸을 포함); 브리오스타틴; 칼리 스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체를 포함); 크립토피신(예를 들어, 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 듀오카마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB 1-TM1을 포함); 엘류테로빈(eleutherobin); 판크라스타틴; 사르코디티인; 스폰지스타틴; 질소 머스터드, 예컨대, 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 염화물, 멜팔란, 노벤비신, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 유라실 머스터드; 나이트로소유레아, 예컨대, 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라닐누스틴; 항생제, 예컨대, 엔다인 항생제(예를 들어, 칼리케아마이신, 특히 칼리케아마이신 감물 및 칼리케아마이신 오메갈(예를 들어, 문헌[Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)]); 다이네마이신 A를 포함하는 다이네마이신; 비스포스포네이트, 예컨대, 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오키노스타틴 크로모포 및 관련된 색소단백질 인다인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 약티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신 독소루비신(몰폴리노-독소루비신, 사이아노몰폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시 독소루비신을 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대, 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대, 메토타렉세이트 및 5-플루오로유라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대, 테노프테린, 메토타렉세이트, 프테로프테린, 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대, 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대, 안시타빈, 아자시딘, 6-아자유리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 다이테옥시유리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로젠, 예컨대, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스탄올, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-아드레날, 예컨대, 미노글루테티마이드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대, 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레블린산; 에닐유라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트라세이트; 데메콜신; 다이아지쿠온; 엘포르미딘; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시유레아; 렌티난; 로니다인; 메이탄시노이드, 예컨대, 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK 다당류 복합체(오리건주 유겐에 소재한 JHS Natural Products); 라족산; 리족신; 시조퓨란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 트라이코테센(예를 들어, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톤; 피로프로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, 탁솔 파클리탁셀(뉴저지주 프린스턴에 소재한 브리스톨-마이어스 스킵 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology)), 아브락산 무 크레모포(ABRAXANE Cremophor-free), 파클리탁셀의 알부민-조작 나노입자 제형(샤움버그 111에 기재한 아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners)), 및 탁소텔 도세탁셀(프랑스에 소재한 룽-프랑 로리(Rhone-Poulenc Rorer)); 클로람부실; 쟈자 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토타렉세이트; 백금 유사체, 예컨대, 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈, 비노렐빈; 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 이리노테칸(캄토사르, CPT-11)(5-

FU 및 류코보린고 함께 이리노테칸의 치료 요법을 포함); 토포아이소머라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸 오르니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대, 레티노산; 카페시타빈; 콤프레타스타틴; 류코보린(LV); 옥살리플라틴 치료 요법(FOLFOX)을 포함하는 옥살리플라틴; 라파티닙(타이커브(TYKERB)); PKC- $\alpha$ , Raf, H-Ras, EGFR의 저해제 (예를 들어, 에를로티닙(타세바(Tarceva))) 및 세포 증식을 감소시키는 VEGF-A 및 임의의 상기 기재한 것의 약 제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가로, 치료 방법은 방사선의 사용을 더 포함할 수 있다. 또한, 치료 방법은 광역동 요법의 용도를 더 포함할 수 있다.

[0284] 암 분야를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는 다양한 실시형태에서, 본 추가적인 제제는 PD-1 및 PD-L1 또는 PD-L2 및/또는 PD-1과 PD-L1 또는 PD-L2의 결합을 차단하고/하거나 감소시키고/시키거나 저해하는 제제(비제한적 예로서, 니볼루맵(ONO-4538/BMS-936558, MDX1106, 오피디보(OPDIVO), 브리스톨 마이어스 스쿼), 펌브롤리주맵(키트루다(KEYTRUDA), 머크), MK-3475(머크), BMS 936559(브리스톨 마이어스 스쿼), 아테졸리주맵(테센트릭(TECENTRIQ), 제넨테크), MPDL3280A(ROCHE) 중 하나 이상), CD137(4-1BB) 및/또는 CD137(4-1BB)과 4-1BB 리간드 중 하나 이상의 결합을 증가시키고/시키거나 자극하는 제제(비제한적 예로서, 우렐루맵(BMS-663513 및 항-4-1BB 항체, 및 CTLA-4의 활성화 및/또는 CTLA-4와 AP2M1, CD80, CD86, SHP-2 및 PPP2R5A 중 하나 이상과의 결합 및/또는 OX40과 OX40L의 결합(비제한적 예로서 GBR 830(글렌마크(GLENMARK)), MEDI6469(메디툼(MEDIMMUNE))을 차단하고/하거나, 감소시키고/시키거나 저해하는 제제로부터 선택되는 1종 이상의 면역 조절제이다.

[0285] 감염성 질환 분야를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는 일부 실시형태에서, 본 발명은 추가적인 제제로서 항감염제에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 항감염제는 아바카비어(Abacavir), 아사이클로비어(Acyclovir), 아데포비어(Adefovir), 암프레나비어(Amprenavir), 아타자나비어(Atazanavir), 시도포비어(Cidofovir), 다루나비어(Darunavir), 델라비딘(Delavirdine), 다이다노신(Didanosine), 도코산올(Docosanol), 에파비렌즈(Efavirenz), 엘비테그라비어(Elvitegravir), 엠트리시타빈(Emtricitabine), 엔푸비타이드(Enfuvirtide), 에타비린(Etravirine), 팜시클로비어(Famciclovir) 및 포스카넷(Foscarnet)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 항바이러스제이다. 일부 실시형태에서, 항감염제는 세팔로스포린 항생제(세팔렉신, 세푸록심, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질 및 세프트비프롤); 플루오로퀴놀론 항생제(시프로, 레바킨, 플록신, 테킨, 아벨록스 및 노르플록스); 테트라사이클린 항생제(테트라사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린 및 독시사이클린); 페니실린 항생제(아목시실린, 암피실린, 페니실린 V, 디클록사실린, 카베니실린, 반코마이신 및 메티실린); 모노박탐 항생제(아즈트레오남); 및 카바페넴 항생제(에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴/실라스타틴 및 메로페넴)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 항박테리아제이다. 일부 실시형태에서, 항감염제는 항말라리아제(예를 들어, 클로로퀸, 퀴닌, 메플로퀸, 프리마퀸, 독시사이클린, 아르테메테르/루메판트린, 아토바쿠온/프로구아닐 및 설파독신/피리메타민), 메트로니다졸, 티니다졸, 이베르멕틴, 피란텔 파모에이트 및 알벤다졸을 포함한다.

[0286] 자가면역 분야를 포함하지만 일부 실시형태에서, 추가적인 제제는 면역억제제이다. 일부 실시형태에서, 면역억제제는 항-염증제, 예컨대, 스테로이드 항염증제 또는 비스테로이드성 항염증제(NSAID)이다. 스테로이드, 특히, 부신 코르티코스테로이드 및 이들의 합성 유사체는 당업계에 잘 공지되어 있다. 본 발명에서 유용한 코르티코스테로이드의 예는 하이드록실트라이암시놀론, 알파-메틸 텍사메타손, 베타-메틸 베타메타손, 베클로메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 벤조에이트, 베타메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타졸 발레레이트, 데소나이드, 데속시메타손, 텍사메타손, 다이플로라손 다이아세테이트, 다이플루코톨론 발레레이트, 플루아드레놀론플루아드레놀론, 플루클로롤론 아세토나이드, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루코틴 뷰틸에스터, 플루오코톨론, 플루프레드니텐(플루프레드닐리텐) 아세테이트, 플루란드레놀론, 할시노나이드, 하이드로코티손 아세테이트, 하이드로코티손 뷰티레이트, 메틸프레드니솔론, 트라이암시놀론 아세토나이드, 코티손, 코토독손, 플루세토나이드, 플루드로코티손, 다이플루오로손 다이아세테이트, 플루라드레놀론 아세토나이드, 메트리손, 암시나켈, 암시나파이드, 베타메타손 및 이의 나머지 에스터, 클로로프레드니손, 클로코텔론, 클레스시놀론, 다이클로리손, 다이플루프레드네이트, 플루클로로나이드, 플루니솔라이드, 플루오로메타손, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 하이드로코티손, 메프레드니손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 베클로메타손 다이프로피오네이트를 포함하지만, 이들로, 제한되지 않는다. 본 발명에서 사용될 수 있는 (NSAIDS)는 살리실산, 아세틸 살리실산, 메틸 살리실레이트, 글리콜 살리실레이트, 살리실이미드, 벤질-2,5-다이아세톡시벤조산, 이부프로펜, 풀린닥(fulindac), 나프록센, 케토프로펜, 에토포나메이트, 페닐부타존 및 인도메타신을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 면역억제제는 정균제, 예컨대, 알킬화제, 항대사물질(예를 들어, 아자티오프린, 메토타렉세이트), 세포독성 항생제, 항체(예를 들어, 바실리시맵, 다클리주맵 및 무로모넵), 항-이뮤노필린(예를 들어, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스), 인터페론, 오피오이드, TNF 결합 단백질, 마이코페놀레이트 및 소형 생물제제(예를 들어, 핀골리모드,

마리오신)일 수 있다.

[0287] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 공유 부착이 조성물의 활성을 방지하도록 조성물에 대한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해 변형된 유도체를 포함한다. 예를 들어, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 유도체는, 특히, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아마이드화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체환, 단백질 분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 결합 등에 의해 변형된 조성물을 포함한다. 임의의 수많은 화학적 변형은 특정 화학적 절단, 아세틸화, 폼일화, 투리카마이신의 대사 합성 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 공지된 기법에 의해 수행될 수 있다. 추가적으로, 유도체는 하나 이상의 비고전적 아미노산을 함유할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은, 예시적인 실시형태에서, 독소, 화학치료제, 방사성동위원소 및 세포자멸사 또는 세포사를 야기하는 제제를 포함하는 세포독성제를 더 포함한다. 이러한 제제는 본 명세서에 기재된 조성물에 접합될 수 있다.

[0288] 본 명세서에 기재된 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 따라서 효과기 모이어티, 예컨대, 화학적 링커, 검출 가능한 모이어티, 예컨대, 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 및 화학발광 모이어티, 또는 기능성 모이어티, 예를 들어 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토크신, 세포독성제 및 방사성 물질을 첨가하기 위해 번역 후에 변형될 수 있다.

[0289] **제형**

[0290] 본 명세서에 기재된 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 무기산 또는 유기산과 반응할 수 있는 충분하게 염기성인 작용기, 또는 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 카복실기를 가져서, 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 당업계에 잘 공지된 바와 같이 약제학적으로 허용 가능한 산으로부터 형성된다. 이러한 염은, 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용되는 문헌 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) 및 The Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002]에 열거되어 있는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0291] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태이다.

[0292] 추가로, 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물의 성분으로서 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 선택적으로 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위해 적절한 양의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 약제학적 부형제는 석유, 동물, 식물성 또는 합성 유래, 예컨대, 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등을 포함하는 오일 및 물과 같은 액체일 수 있다. 약제학적 부형제는, 예를 들어, 식염수, 아카시아검, 젤라틴, 페이스터 전분, 활석, 케라틴, 콜로이드 실리카, 유레아 등일 수 있다. 추가로, 보조제, 안정제, 증점제, 윤활제 및 착색제가 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 대상체에게 투여될 때 멸균이다. 본 명세서에 기재된 임의의 제제가 정맥내로 투여될 때 물은 유용한 부형제이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 또한 구체적으로는 주사 가능한 용액에 대한 액체 부형제로서 사용될 수 있다. 적합한 약제학적 부형제는 또한 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 탈지분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 제제는, 원한다면, 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 포함할 수 있다.

[0293] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 식염수 완충제(TBS, PBS 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음)에서 재현탁된다.

[0294] 다양한 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 반감기를 연장시키거나 다르게는 약력학적 및 약물동태학적 특성을 개선시키기 위한 다른 제제와 접합되고/되거나 융합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 PEG, XTEN(예를 들어, rPEG로서), 폴리시알산(POLYXEN), 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민 또는 HAS), 엘라스틴-유사 단백질(ELP), PAS, HAP, GLK, CTP, 트랜스페린 등 중 하나 이상과 융합되거나 접합될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 개개 이형이량체 단백질 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용되는 문헌[BioDrugs (2015) 29:215-239]에 기재된 제제 중 한 가지 이상에 융합된다.

[0295] **투여, 투약 및 치료 요법**

[0296] 본 발명은 다양한 제형에서 기재된 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)을 포함한다. 본 명세서에 기재된

임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 용액, 현탁액, 에멀션, 점적, 정제, 알약, 펠릿, 액체를 함유하는 캡슐, 분말, 지속 방출 제형, 좌약, 에멀션, 에어로졸, 스프레이, 현탁액의 형태 또는 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 단백질 서열을 암호화하는 DNA 또는 RNA 작제물이 또한 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 캡슐 형태이다(예를 들어, 미국 특허 제5,698,155호 참조). 적합한 약제학적 부형제의 다른 예는 본 명세서에 참조에 의해 인용되는 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995)]에 기재되어 있다.

[0297] 필요하다면, 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)을 포함하는 제형은 또한 가용화제를 포함할 수 있다. 또한, 제제는 당업계에 공지된 바와 같은 적합한 비히클 또는 전달 장치에 의해 전달될 수 있다. 본 명세서에 약술된 병용 요법은 단일 전달 비히클 또는 전달 장치에서 공동 전달될 수 있다. 투여를 위한 조성물은 선택적으로 주사 부위에서 통증을 줄이기 위해 국소 마취제, 예를 들어, 리도카인을 포함할 수 있다.

[0298] 본 발명의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)을 포함하는 제형은 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 일반적으로 한 가지 이상의 부속 성분을 구성하는 담체에 치료제를 결합시키는 단계를 포함한다. 전형적으로, 제형은 액체 담체, 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘 다에 균일하게 그리고 직접적으로 결합시킨 다음에, 이어서, 필요하다면, 생성물을 목적하는 제형의 투약 형태로의 성형(예를 들어, 습식 또는 건식 과립화, 분말 배합물 등, 다음에, 당업계에 공지된 통상적인 방법을 이용하는 정제화)에 의해 제조된다.

[0299] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 본 명세서에 기재된 투여 방식에 적합한 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다.

[0300] 투여 경로는, 예를 들어, 진피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 경구, 설하, 비강내, 뇌내, 질내, 경피, 직장으로, 흡입에 의해 또는 특히 귀, 코, 눈 또는 피부에 대해 국소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여는 경구로 또는 비경구 주사에 의해 달성된다. 대부분의 예에서, 투여는 혈류 내로의 본 명세서에 기재된 임의의 제제의 방출을 초래한다.

[0301] 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 경구로 투여될 수 있다. 이러한 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 또한 임의의 다른 편리한 경로에 의해, 예를 들어, 정맥내 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막 내벽(예를 들어, 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국소일 수 있다. 다양한 전달 시스템, 예를 들어, 리포솜 내 캡슐화, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 캡슐 등이 공지되어 있으며, 투여를 위해 사용될 수 있다.

[0302] 구체적 실시형태에서, 치료가 필요한 영역에 국소로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 일 실시형태에서, 예를 들어 암 치료에서, 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 종양 미세환경(예를 들어, 종양 혈관구조; 종양-침윤성 림프구; 섬유아세포 망상 세포; 내피 전구 세포(EPC); 암-연관 섬유아세포; 혈관주위세포; 다른 기질 세포; 세포외 기질(ECM)의 성분; 수지상 세포; 항원 제시 세포; T-세포; 조절 T 세포; 대식세포; 호중구; 및 종양에 근접하여 위치한 다른 면역 세포를 포함하는, 종양 세포를 둘러싸고/싸거나 영양을 공급하는, 예를 들어, 세포, 분자, 세포외 기질 및/또는 혈관) 또는 림프절에 투여되고/되거나 종양 미세환경 또는 림프절에 표적화된다. 다양한 실시형태에서, 예를 들어, 암 치료에서, 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 종양내로 투여된다.

[0303] 다양한 실시형태에서, 본 이형이량체 단백질은 통상적인 면역요법(예를 들어, 옹디보(OPDIVO), 키트루다(KEYTRUDA), 여보이(YERVOY), 및 티센트릭(TECENTRIQ) 중 하나 이상에 의한 치료)에서 보이는 것보다 더 적은 부작용을 제공하는 이중 효과를 가능하게 한다. 예를 들어, 본 이형이량체 단백질은 피부, 위장관, 신장, 말초 및 중추 신경계, 간, 림프절, 눈, 췌장 및 내분비계를 포함하는 다양한 조직 및 기관에 영향을 미치는 통상적으로 관찰되는 면역-관련 유해 사건; 예컨대, 뇌하수체염, 결장염, 간염, 폐렴, 발진 및 류마티스 질환을 감소시키거나 예방한다. 추가로, 본 국소 투여, 예를 들어, 종양 내, 통상적인 면역요법(예를 들어, 옹디보, 키트루다, 여보이, 및 티센트릭 중 하나 이상에 의한 치료)과 함께 사용되는 표준 전신 투여, 예를 들어, IV 주입에 의해 보이는 유해 사건을 제거한다.

[0304] 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 및 관절내 주사 및 주입)에 적합한 투약 형태는, 예를 들어, 용액, 현탁액, 분산액, 에멀션 등을 포함한다. 이들은 또한 멸균 고체 조성물(예를 들어, 동결건조 조성물)의 형태로 제조될 수 있는데, 이는 사용 직전에 멸균 주사 매질에 용해되거나 현탁될 수 있다. 이들은, 예를

들어, 당업계에 공지된 현탁제 또는 분산제를 함유할 수 있다.

[0305] 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)의 투약량뿐만 아니라 투약 스케줄은 치료 중인 질환, 대상체의 일반적 건강상태 및 투여하는 의사의 재량을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 파라미터에 따를 것이다. 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질은 추가적인 제제의 투여보다 전에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전에), 동시에 또는 후속적으로(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후에) 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질 및 추가적인 제제는 1분 간격, 10분 간격, 30분 간격, 1시간 미만의 간격, 1시간 간격, 1시간 내지 2시간 간격, 2시간 내지 3시간 간격, 3시간 내지 4시간 간격, 4시간 내지 5시간 간격, 5시간 내지 6시간 간격, 6시간 내지 7시간 간격, 7시간 내지 8시간 간격, 8시간 내지 9시간 간격, 9시간 내지 10시간 간격, 10시간 내지 11시간 간격, 11시간 내지 12시간 간격, 1일 간격, 2일 간격, 3일 간격, 4일 간격, 5일 간격, 6일 간격, 1주 간격, 2주 간격, 3주 간격 또는 4주 간격으로 투여된다.

[0306] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 선천성 면역 반응을 유도하는 이형이량체 단백질 및 적응 면역 반응을 유도하는 다른 이형이량체 단백질의 공동 투여에 관한 것이다. 이러한 실시형태에서, 선천성 면역 반응을 유도하는 이형이량체 단백질은 적응 면역 반응을 유도하는 이형이량체 단백질의 투여 전에, 동시에 또는 후속적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 이형이량체 단백질은 1분 간격, 10분 간격, 30분 간격, 1시간 미만의 간격, 1시간 간격, 1시간 내지 2시간 간격, 2시간 내지 3시간 간격, 3시간 내지 4시간 간격, 4시간 내지 5시간 간격, 5시간 내지 6시간 간격, 6시간 내지 7시간 간격, 7시간 내지 8시간 간격, 8시간 내지 9시간 간격, 9시간 내지 10시간 간격, 10시간 내지 11시간 간격, 11시간 내지 12시간 간격, 1일 간격, 2일 간격, 3일 간격, 4일 간격, 5일 간격, 6일 간격, 1주 간격, 2주 간격, 3주 간격, 또는 4주 간격으로 투여될 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 선천성 면역 반응을 유도하는 이형이량체 단백질 및 적응 면역 반응을 유도하는 이형이량체 단백질은 1주 간격으로 투여되거나, 격주로 투여된다(즉, 선천성 면역 반응을 유도하는 이형이량체 단백질의 투여는 적응 면역 반응 등을 유도하는 이형이량체 단백질 투여 1주 후에 이어진다).

[0307] 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)의 투약량은 병태의 중증도, 병태가 치료 또는 예방될 것인지의 여부, 치료될 대상체의 연령, 체중 및 건강상태를 포함하는 몇몇 인자에 따를 것이다. 추가적으로, 특정 대상체에 관한 약학유전체학(치료제의 약물동태학적, 약력학적 또는 효능 프로파일에 대한 유전 자형의 효과) 정보는 사용한 투약량에 영향을 미칠 수 있다. 더 나아가, 정확한 개개 투약량은 투여 중인 제제의 구체적 조합물, 투여 시간, 투여 경로, 제형의 특성, 배설 속도, 치료 중인 특정 질환, 장애의 중증도 및 장애의 해부학적 위치를 포함하는 다양한 인자에 따라 다소 조절될 수 있다. 투약량의 일부 변화가 예상될 수 있다.

[0308] 비경구 주사에 의한 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)의 투여를 위해, 투약량은 약 0.1mg 내지 약 250mg/일, 약 1mg 내지 약 20mg/일, 또는 약 3mg 내지 약 5mg/일일 수 있다. 일반적으로, 경구로 또는 비경구로 투여될 때, 본 명세서에 기재된 임의의 제제의 투약량은 약 0.1mg 내지 약 1500mg/일, 또는 약 0.5mg 내지 약 10mg/일, 또는 약 0.5mg 내지 약 5mg/일, 또는 약 200 내지 약 1,200mg/일(예를 들어, 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 500mg, 약 600mg, 약 700mg, 약 800mg, 약 900mg, 약 1,000mg, 약 1,100mg, 약 1,200mg/일)일 수 있다.

[0309] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)의 투여는 약 0.1mg 내지 약 1500mg/치료, 또는 약 0.5mg 내지 약 10mg/치료, 또는 약 0.5mg 내지 약 5mg/치료, 또는 약 200 내지 약 1,200mg/치료(e.g., 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 500mg, 약 600mg, 약 700mg, 약 800mg, 약 900mg, 약 1,000mg, 약 1,100mg, 약 1,200mg/치료)의 투약량으로 비경구 주사에 의한다.

[0310] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)의 적합한 투약량은 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/kg의 체중, 또는 약 0.01mg/kg 내지 약 10mg/kg의 대상체 체중, 예를 들어, 약 0.01mg/kg, 약 0.02mg/kg, 약 0.03mg/kg, 약 0.04mg/kg, 약 0.05mg/kg, 약 0.06mg/kg, 약 0.07mg/kg, 약 0.08mg/kg, 약 0.09mg/kg, 약 0.1mg/kg, 약 0.2mg/kg, 약 0.3mg/kg, 약 0.4mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.6mg/kg, 약 0.7mg/kg, 약 0.8mg/kg, 약 0.9mg/kg, 약 1mg/kg, 약 1.1mg/kg, 약 1.2mg/kg, 약 1.3mg/kg, 약 1.4mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.6mg/kg, 약 1.7mg/kg, 약 1.8mg/kg, 1.9mg/kg, 약 2mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 6mg/kg, 약 7mg/kg, 약 8mg/kg, 약 9mg/kg, 약 10mg/kg 체중의 범위(이들 사이의 모든 값 및 범위를 포함)이다.

- [0311] 다른 실시형태에서, 전달은 소수포, 특히 리포솜에 의할 수 있다(문헌[Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533; Treat *et al.*, in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989)] 참조).
- [0312] 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 제어-방출 또는 지속-방출 수단에 의해 또는 당업자에게 잘 공지된 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 예는 각각 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용되는 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 및 제5,733,556호에 기재되어 있는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 투약 형태는 목적하는 방출 프로파일을 다양한 비율로 제공하기 위해, 예를 들어, 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 기질, 겔, 투과성 막, 삼투 시스템, 다중층 코팅, 마이크로입자, 리포솜, 마이크로스피어, 또는 이들의 조합물을 이용하여 1종 이상의 활성 성분의 제어- 또는 지속-방출을 제공하는 데 유용할 수 있다. 활성 성분의 제어- 또는 지속-방출은 pH의 변화, 온도의 변화, 적절한 파장의 광에 의한 자극, 효소의 농도 또는 이용 가능성, 물의 농도 또는 이용 가능성, 또는 기타 생리적 병태 또는 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.
- [0313] 다른 실시형태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다(문헌[*Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)]; 문헌[*Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984)]; 문헌[Ranger and Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61]; 또한 문헌[Levy *et al.*, 1985, *Science* 228:190; During *et al.*, 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg.* 71:105] 참조).
- [0314] 다른 실시형태에서, 제어-방출 시스템은 치료 중인 표적 면적에 가깝게 위치될 수 있고, 따라서 전신 용량의 분획만을 필요로 한다(예를 들어, 문헌[Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조). 문헌[Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533]에 의한 검토에서 논의되는 다른 제어-방출 시스템이 사용될 수 있다.
- [0315] 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)의 투여는, 독립적으로, 1일 1회 내지 4회 또는 1개월당 1 내지 4회 또는 1년당 1 내지 6회 또는 2, 3, 4 또는 5년마다 1회일 수 있다. 투여는 1일 또는 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년의 지속기간 동안일 수 있고, 심지어 대상체의 수명 동안일 수 있다.
- [0316] 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)을 이용하는 투약 요법은 대상체의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 병태; 치료 중인 병태의 중증도; 투여 경로; 대상체의 신장 또는 간기능; 개체의 약학유전체학 구성; 및 사용 중인 본 발명의 특정 화합물을 포함하는 다양한 인자에 따라 선택될 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 단일의 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 총 1일 투약량은 1일에 2, 3 또는 4회의 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 더 나아가, 본 명세서에 기재된 임의의 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)은 투약 요법 전체적으로 간헐적이기보다는 지속적으로 투여될 수 있다.
- [0317] **세포 및 핵산**
- [0318] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 이형이량체 단백질(예를 들어, 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 이형이량체 단백질)을 암호화하는 핵산을 포함하는, 발현 벡터를 제공한다. 다양한 실시형태에서, 발현 벡터는 DNA 또는 RNA를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 발현 벡터는 포유류 발현 벡터이다.
- [0319] 이형이량체 단백질의 발현을 위해 원핵 벡터와 진핵 벡터가 둘 다 사용될 수 있다. 원핵 벡터는 이콜라이(*E. coli*) 서열에 기반한 작제물을 포함한다(예를 들어, 문헌[Makrides, *Microbiol Rev* 1996, 60:512-538] 참조). 이콜라이에서 발현을 위해 사용될 수 있는 조절 영역의 비제한적 예는 lac, trp, lpp, phoA, recA, tac, T3, T7 및  $\lambda$ P<sub>L</sub>를 포함한다. 원핵 발현 벡터의 비제한적 예는  $\lambda$ gt 벡터 시리즈, 예컨대,  $\lambda$ gt11(Huynh *et al.*, "DNA Cloning Techniques, Vol. I: A Practical Approach," 1984, (D. Glover, ed.), pp. 49-78, IRL Press, Oxford), 및 pET 벡터 시리즈(Studier *et al.*, *Methods Enzymol* 1990, 185:60-89)를 포함할 수 있다. 그러나, 원핵 숙주-벡터 시스템은 포유류 세포의 번역 후 가공의 대부분을 수행할 수 없다. 따라서, 진핵 숙주-벡터 시스템은 특히 유용할 수 있다. 포유류 숙주 세포에서 이형이량체 단백질의 발현을 위해 다양한 조절 영역이 사용

될 수 있다. 예를 들어, SV40 초기 및 후기 프로모터, 거대세포바이러스(CMV) 급초기 프로모터 및 라우스 육종 바이러스 긴 말단 반복부(RSV-LTR) 프로모터가 사용될 수 있다. 포유류 세포에서 유용할 수 있는 유도성 프로모터는 메탈로티오네인 II 유전자, 마우스 유방 종양 바이러스 글루코코르티코이드 반응성 긴 말단 반복부(MMTV-LTR),  $\beta$ -인터페론 유전자 및 hsp70 유전자와 관련된 프로모터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Williams *et al.*, *Cancer Res* 1989, 49:2735-42; 및 Taylor *et al.*, *Mol Cell Biol* 1990, 10:165-75] 참조). 열 충격 프로모터 또는 스트레스 프로모터는 또한 재조합 숙주 세포에서 융합 단백질의 발현을 유도하는 데 유리할 수 있다.

[0320] 일부 실시형태에서, 본 발명의 발현 벡터는 포유류 세포에서 기능성인, 발현 제어 영역, 또는 이의 보체에 작동 가능하게 연결된 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)의 적어도 제1 폴리펩타이드 쇄 및/또는 제2 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 핵산, 또는 이의 보체를 포함한다. 발현 제어 영역은 차단 및/또는 자극제가 발현 벡터에 의해 형질전환된 인간 세포에서 생성되도록, 핵산을 암호화하는 차단제 및/또는 자극제에 작동 가능하게 연결된 발현을 유도할 수 있다.

[0321] 발현 제어 영역은 작동 가능하게 연결된 핵산의 발현에 영향을 미치는 조절 폴리뉴클레오타이드(본 명세서에서 때때로 요소로서 지칭됨), 예컨대, 프로모터 및 인핸서이다. 본 발명의 발현 벡터의 발현 제어 영역은 인간 세포에서 작동 가능하게 연결된 암호화 핵산을 발현시킬 수 있다. 실시형태에서, 세포는 종양 세포이다. 다른 실시형태에서, 세포는 비종양 세포이다. 실시형태에서, 발현 제어 영역은 작동 가능하게 연결된 핵산에 조절 가능한 발현을 부여한다. 신호(때때로 자극으로 지칭됨)는 이러한 발현 제어 영역에 작동 가능하게 연결된 핵산의 발현을 증가 또는 감소시킬 수 있다. 신호에 반응하여 발현을 증가시키는 이러한 발현 제어 영역은 종종 유도성으로서 지칭된다. 신호에 반응하여 발현을 감소시키는 이러한 발현 제어 영역은 종종 억제성으로서 지칭된다. 전형적으로, 이러한 요소에 의해 부여되는 증가 또는 감소량은 존재하는 신호의 양에 비례하며; 신호의 양이 클수록, 발현은 더 크게 증가 또는 감소된다.

[0322] 실시형태에서, 본 발명은 신호에 반응하여 일시적으로 고수준의 발현을 달성할 수 있는 유도성 프로모터의 용도를 상정한다. 예를 들어, 종양 세포에 근접해 있을 때, 이러한 발현 제어 서열을 포함하는 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 제제)에 대한 발현 벡터로 형질전환된 세포는 형질전환된 세포를 적절한 신호에 노출시킴으로써 고수준의 제제를 일시적으로 생성하도록 유도된다. 예시적인 유도성 발현 제어 영역은 소분자 화학적 화합물과 같은 신호로 자극되는 유도성 프로모터를 포함하는 것을 포함한다. 특정 예는, 예를 들어, 각각 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용되는 미국 특허 제5,989,910호, 제5,935,934호, 제6,015,709호 및 제6,004,941호에서 찾을 수 있다.

[0323] 발현 제어 영역 및 좌위 제어 영역은 전장 프로모터 서열, 예컨대, 천연 프로모터 및 인핸서 요소뿐만 아니라 하위서열 또는 폴리뉴클레오타이드 변이체를 포함하는데, 이는 전장 또는 비변이체 기능의 모두 또는 일부를 보유한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 용어 "기능성" 및 이의 문법적 변형은 핵산 서열, 하위서열 또는 단편과 관련하여 사용될 때, 서열이 천연 핵산 서열(예를 들어, 비변이체 또는 비변형 서열)의 하나 이상의 기능을 가진다는 것을 의미한다.

[0324] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "작동 가능한 결합"은 성분들이 의도된 방식으로 작용하게 하는 이렇게 기재된 성분의 물리적 병치를 지칭한다. 핵산과 작동 가능하게 연결된 발현 제어 요소의 예에서, 관계는 제어 요소가 핵산의 발현을 조절하는 것이다. 전형적으로, 전사를 조절하는 발현 제어 영역은 전사된 핵산의 5' 말단(즉, "상류")에 병치된다. 발현 제어 영역은 또한 전사된 서열의 3' 말단(즉, "하류")에 또는 전사체 내에(예를 들어, 인트론에) 위치될 수 있다. 발현 제어 요소는 전사된 서열로부터 떨어진 거리(예를 들어, 핵산으로부터 100 내지 500, 500 내지 1000, 2000 내지 5000개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드)에 위치될 수 있다. 발현 제어 요소의 구체적 예는 보통 전사된 서열의 5'에 위치한 프로모터이다. 발현 제어 요소의 다른 예는 전사된 서열의 5' 또는 3'에 위치되거나, 전사된 서열 내에 있는 인핸서이다.

[0325] 인간 세포에서 기능성인 발현 시스템은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 바이러스 시스템을 포함한다. 일반적으로, 인간 세포에서 기능성인 프로모터는 포유류 RNA 중합효소에 결합할 수 있고, 암호화 서열의 mRNA로의 하류(3') 전사를 개시할 수 있는 임의의 DNA 서열이다. 프로모터는 보통 암호화 서열의 5' 말단에 근접하여 위치되는 전사 개시 영역, 및 전형적으로 전사 개시 부위 상류에 25 내지 30개의 염기쌍이 위치한 TATA 박스를 가질 것이다. TATA 박스는 RNA 중합효소 II가 정확한 부위에서 RNA 합성을 시작하는 것을 지시하는 것으로 여겨진다. 프로모터는 또한 전형적으로 TATA 박스 상류의 100 내지 200개의 염기쌍 이내에 위치한 상류의 프로모터 요소(인핸서 요소)를 전형적으로 함유할 것이다. 상류의 프로모터 요소는 전사가 개시되고 배향 중 하나에서 작

동할 수 있는 속도를 결정한다. 특히 프로모터로서 포유류 바이러스 유전자로부터의 프로모터가 사용되는데, 바이러스 유전자는 종종 고도로 발현되며, 넓은 숙주 범위를 갖기 때문이다. 예는 SV40 초기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스 LTR 프로모터, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터, 단순 포진 바이러스 프로모터 및 CMV 프로모터를 포함한다.

[0326] 전형적으로, 포유류 세포에 의해 인식되는 전사 종결 및 폴리아데닐화 서열은 번역 중단 코돈에 대해 3'에 위치한 조절 영역이고, 따라서, 프로모터 요소와 함께 암호 서열에 축적한다. 성숙 mRNA의 3' 말단은 부위-특이적 번역 후 절단 및 폴리아데닐화에 의해 형성된다. 전사 종결자 및 폴리아데닐화 신호의 예는 SV40으로부터 유래된 것을 포함한다. 인트론은 또한 발현 작제물에 포함될 수 있다.

[0327] 살아있는 세포 내로 핵산을 도입하는 데 이용 가능한 다수의 기법이 있다. 시험관내에서 포유류 세포 내로 핵산을 전달하기에 적합한 기법은 리포솜, 전기천공법, 미량주사법, 세포 융합, 중합체-기반 시스템, DEAE-텍스트란, 바이러스 형질도입, 인산칼슘 침전 방법 등의 사용을 포함한다. 생체내 유전자 전달을 위해, 리포솜; 천연 중합체 기반 전달 비히클, 예컨대, 키토산 및 젤라틴을 포함하는 다수의 기법 및 시약이 또한 사용될 수 있으며; 바이러스 벡터가 또한 생체내 형질도입에 적합하다. 일부 상황에서, 표적화제, 예컨대, 종양 세포 표면 막 단백질에 특이적인 항체 또는 리간드를 제공하는 것은 바람직하다. 리포솜이 사용되는 경우, 내포작용과 연관된 세포 표면 막 단백질에 결합하는 단백질, 예를 들어, 특정 세포 유형에 향성이 있는 캡시드 단백질 또는 이의 단편, 즉, 세포내 국소화를 표적화하고 세포내 반감기를 향상시키는 순환 단백질에서 내재화를 겪는 단백질에 대한 항체는 흡수를 표적화하고/하거나 용이하게 하는 데 사용될 수 있다. 수용체-매개 내포작용의 기법은, 예를 들어, 문헌[Wu *et al.*, J. Biol. Chem. 262, 4429-4432 (1987); 및 Wagner *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 3410-3414 (1990)]에 기재되어 있다.

[0328] 적절한 경우, 유전자 전달제, 예컨대, 예를 들어, 통합 서열이 또한 사용될 수 있다. 수많은 통합 서열이 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Nunes-Duby *et al.*, Nucleic Acids Res. 26:391-406, 1998; Sadwoski, J. Bacteriol., 165:341-357, 1986; Bestor, Cell, 122(3):322-325, 2005; Plasterk *et al.*, TIG 15:326-332, 1999; Kootstra *et al.*, Ann. Rev. Pharm. Toxicol., 43:413-439, 2003] 참조). 이들은 재조합효소 및 트랜스포사제를 포함한다. 예는 Cre(Sternberg and Hamilton, J. Mol. Biol., 150:467-486, 1981), 람다(Nash, Nature, 247, 543-545, 1974), FIp(Broach, *et al.*, Cell, 29:227-234, 1982), R(Matsuzaki, *et al.*, J. Bacteriology, 172:610-618, 1990), cpC31(예를 들어, 문헌[Groth *et al.*, J. Mol. Biol. 335:667-678, 2004] 참조), 잠자는 미녀(sleeping beauty), 마리너(mariner) 패밀리의 트랜스포사제(Plasterk *et al.*, 상기 참조), 및 바이러스, 예컨대, AAV, 레트로바이러스, 및 레트로바이러스 또는 렌티바이러스의 LTR 서열 및 AAV의 ITR 서열과 같이 바이러스 통합을 제공하는 성분을 갖는 안티바이러스를 통합하기 위한 성분(Kootstra *et al.*, Ann. Rev. Pharm. Toxicol., 43:413-439, 2003)을 포함한다. 추가로, 키메라 융합 단백질을 암호화하는 핵산 서열을 삽입하기 위해, CRISPR/CAS9, 아연 핑거, TALEN 및 메가뉴클레아제 유전자-편집 기술을 포함하는 직접 및 표적화된 유전자 통합 전략이 사용될 수 있다.

[0329] 일 양상에서, 본 발명은 바이러스 벡터인, 이형이량체 단백질(및/또는 추가적인 체제)의 발현을 위한 발현 벡터를 제공한다. 유전자 요법에 유용한 다수의 바이러스 벡터는 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Lundstrom, Trends Biotechnol., 21: 1 17, 122, 2003] 참조). 예시적인 바이러스 벡터는 안티바이러스(LV), 레트로바이러스(RV), 아데노바이러스(AV), 아데노-연관 바이러스(AAV) 및  $\alpha$  바이러스로부터 선택되는 것을 포함하지만, 다른 바이러스 벡터도 사용될 수 있다. 생체내 용도를 위해,  $\alpha$  바이러스 및 아데노바이러스와 같이 숙주 게놈 내로 통합되지 않는 바이러스 벡터가 사용하기에 적합하다. 예시적인 유형의  $\alpha$  바이러스는 신드비스 바이러스, 베네수엘라 말 뇌염(VEE) 바이러스 및 썬리키 삼립열 바이러스(SFV)를 포함한다. 시험관내 용도를 위해, 숙주 게놈 내로 통합되는 바이러스 벡터, 예컨대, 레트로바이러스, AAV 및 안티바이러스가 적합하다. 일 실시형태에서, 본 발명은 생체내 고형 종양을 본 발명의 바이러스 벡터와 접촉시키는 단계를 포함하는, 생체내 인간 세포를 형질도입하는 방법을 제공한다.

[0330] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 이형이량체 단백질을 포함하는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0331] 본 이형이량체 단백질을 생산하기 위해 발현 벡터가 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 세포는 시험관내에서 배양되고, 예를 들어, 유전자 조작될 수 있다. 유용한 포유류 숙주 세포는 인간, 원숭이 및 설치류로부터 유래된 세포를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Kriegler in "Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual," 1990, New York, Freeman & Co.] 참조). 이들은 SV40(예를 들어, COS-7, ATCC CRL

1651); 인간 배아 신장 계통(예를 들어, 현탁 배양물에서 성장을 위해 서브클로닝된 293, 293-EBNA 또는 293 세포, 문헌[Graham *et al.*, *J Gen Virol* 1977, 36:59]); 새끼 햄스터 신장 세포(예를 들어, BHK, ATCC CCL 10); 중국 햄스터 난소-세포-DHFR(예를 들어, CHO, 문헌[Urlaub and Chasin, *Proc Natl Acad Sci USA* 1980, 77:4216]); DG44 CHO 세포, CHO-K1 세포, 마우스 세르톨리 세포(Mather, 문헌[Biol Reprod 1980, 23:243-251]); 마우스 섬유아세포(예를 들어, NIH-3T3), 원숭이 신장 세포(예를 들어, CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(예를 들어, VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 자궁 암종 세포(예를 들어, HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포(예를 들어, MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포(예를 들어, BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포(예를 들어, W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포(예를 들어, Hep G2, HB 8065); 및 마우스 유선 종양 세포(예를 들어, MMT 060562, ATCC CCL51)에 의해 형질전환된 원숭이 신장 세포주를 포함한다. 본 명세서에 기재된 융합 단백질질을 발현시키기 위한 예시적인 암 세포 유형은 마우스 섬유아세포 세포주, NIH3T3, 마우스 루이스 폐 암종 세포주, LLC, 마우스 비만세포종 세포주, P815, 마우스 림프종 세포주, EL4 및 이의 오발부인 형질감염체, *E.G7*, 마우스 흑색종 세포주, B16F10, 마우스 섬유육종 세포주, MC57, 및 인간 소세포 폐암종 세포주, SCLC#2 및 SCLC#7을 포함한다.

[0332] 숙주 세포는 정상인 또는 건강한 인간, 암 환자, 및 감염성 질환을 갖는 환자를 포함하는 병에 걸린 대상체, 개인 실험실 기탁물, 공공 배양물 수집기관, 예컨대, 미국 미생물 보존협회(American Type Culture Collection)로부터 또는 상업적 공급업자로부터 얻을 수 있다.

[0333] 시험관내, 생체의 및/또는 생체내에서 본 이형이량체 단백질의 생산을 위해 사용될 수 있는 세포는 상피 세포, 내피세포, 각질형성세포, 섬유아세포, 근육 세포, 간세포; 혈액 세포, 예컨대, T 림프구, B 림프구, 단핵구, 대식세포, 호중구, 호산구, 거핵세포, 과립구; 다양한 줄기 또는 전구 세포, 특히 조혈 줄기 또는 전구 세포(예를 들어, 골수로부터 얻은 바와 같음), 제대혈, 말초 혈액, 태아간 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 세포 유형의 선택은 치료 또는 예방 중인 종양 또는 감염성 질환의 유형에 따를 수 있으며, 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0334] Fc-함유 거대분자(예컨대, Fc 융합 단백질)의 생산 및 정제는 표준화된 공정이 되어 있고, 제품에 따라 약간의 변형이 있다. 예를 들어, 다수의 Fc 함유 거대분자는 인간 배아 신장(HEK) 세포(또는 이의 변이체) 또는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(또는 이의 변이체)에 의해 또는 일부 경우에 박테리아 또는 합성 방법에 의해 생산된다. 생산 후에, HEK 또는 CHO 세포에 의해 분비되는 Fc 함유 거대분자는 단백질 A 칼럼에 대한 결합을 통해 정제되고, 후속적으로 다양한 방법을 이용하여 '폴리싱(polished)'된다. 일반적으로 말해서, 정제된 Fc 함유 거대분자는 일정 시간 기간 동안 액체 형태로 저장되고, 장기간의 시간 동안 냉동되거나, 또는 일부 경우에 동결건조된다. 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 상정된 이형이량체 단백질의 생산은 전통적인 Fc 함유 거대분자에 비해 독특한 특징을 가질 수 있다. 특정 예에서, 이형이량체 단백질은 특정 크로마토그래피 수지를 이용하여 또는 단백질 A 포획에 의존하지 않는 크로마토그래피 방법을 이용하여 정제될 수 있다. 다른 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 올리고머 상태로, 또는 다중 올리고머 상태로 정제될 수 있고, 특정 방법을 이용하는 특정 올리고머가 풍부하게 된다. 이론에 의해 구속되는 일 없이, 이들 방법은 구체화된 염 농도, pH 및 부가적 성분을 포함하는 특정 완충제에 의한 치료를 포함할 수 있었다. 다른 예에서, 이러한 방법은 하나의 올리고머 상태를 다른 것 이상으로 선호하는 치료를 포함한다. 본 명세서에서 얻어진 이형이량체 단백질은 추가적으로 당업계에 구체화된 방법을 이용하여 '폴리싱'될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 고도로 안정하며, 다양한 범위의 pH 노출(pH 3 내지 12)을 용인할 수 있고, 매우 다수의 냉동/해동 스트레스(3회 초과)의 냉동/해동 주기를 용인할 수 있으며, 고온에서(40℃에서 2주 이상) 연장된 인큐베이션을 용인할 수 있다. 다른 실시형태에서, 이형이량체 단백질은 이러한 스트레스 조건 하에 분해, 탈아미드화 등의 증거 없이 무손상을 유지하는 것으로 나타난다.

[0335] **대상체 및/또는 동물**

[0336] 일부 실시형태에서, 대상체 및/또는 동물은 포유류, 예를 들어, 인간, 마우스, 래트, 기니피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 토끼, 양 또는 비인간 영장류, 예컨대, 원숭이, 침팬지 또는 개코원숭이이다. 다른 실시형태에서, 대상체 및/또는 동물은 비-포유류, 예를 들어, 제브라피시이다. 일부 실시형태에서, 대상체 및/또는 동물은 (예를 들어, GFP로) 형광-태그된 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체 및/또는 동물은 형광 세포를 포함하는 유전자이식 동물이다.

[0337] 일부 실시형태에서, 대상체 및/또는 동물은 인간이다. 일부 실시형태에서, 인간은 소아 인간이다. 다른 실시형태에서, 인간은 성인 인간이다. 다른 실시형태에서, 인간은 노인 인간이다. 다른 실시형태에서, 인간은 환자로

서 지칭될 수 있다.

- [0338] 소정의 실시형태에서, 인간은 연령이 약 0개월 내지 약 6개월령, 약 6 내지 약 12개월령, 약 6 내지 약 18개월령, 약 18 내지 약 36개월령, 약 1 내지 약 5세, 약 5 내지 약 10세, 약 10 내지 약 15세, 약 15 내지 약 20세, 약 20 내지 약 25세, 약 25 내지 약 30세, 약 30 내지 약 35세, 약 35 내지 약 40세, 약 40 내지 약 45세, 약 45 내지 약 50세, 약 50 내지 약 55세, 약 55 내지 약 60세, 약 60 내지 약 65세, 약 65 내지 약 70세, 약 70 내지 약 75세, 약 75 내지 약 80세, 약 80 내지 약 85세, 약 85 내지 약 90세, 약 90 내지 약 95세 또는 약 95 내지 약 100세 범위이다.
- [0339] 다른 실시형태에서, 대상체는 비인간 동물이고, 따라서 본 발명은 수의학적 용도에 관한 것이다. 구체적 실시형태에서, 비인간 동물은 반려동물이다. 다른 구체적 실시형태에서, 비인간 동물은 가축 동물이다.
- [0340] **키트**
- [0341] 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 제제의 투여를 단순화할 수 있는 키트를 제공한다. 본 발명의 예시적인 키트는 단위 투약 형태로 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 포함한다. 일 실시형태에서, 단위 투약 형태는 본 명세서에 기재된 임의의 제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 비히클을 함유하는 멸균일 수 있는 용기, 예컨대, 사전 충전 주사기이다. 키트는 본 명세서에 기재된 임의의 제제의 사용을 지시하는 라벨 또는 인쇄된 설명서를 더 포함할 수 있다. 키트는 또한 개검기(lid speculum), 국소 마취제 및 투여 위치에 대한 클리닝제를 포함할 수 있다. 키트는 또한 본 명세서에 기재된 1종 이상의 추가적인 제제를 더 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 키트는 유효량의 본 발명의 조성물 및 유효량의 다른 조성물, 본 명세서에 기재되어 있는 것을 포함하는 용기를 포함한다.
- [0342] **정의**
- [0343] 본 명세서 및 첨부하는 청구범위에서 사용되는 바와 같은 단수 형태는 문맥에서 달리 분명하게 표시되지 않는 한 복수의 대상을 포함한다.
- [0344] 달리 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 분명하지 않다면, 용어 "또는"은 "또는"과 "및"을 둘 다 포함하고 아우르는 것으로 이해된다.
- [0345] 달리 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 분명하지 않다면, 용어 "약"은 당업계의 정상 용인 범위 이내, 예를 들어 평균 표준 편차 2 이내인 것으로 이해된다. 약은 언급된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05% 또는 0.01% 이내가 되는 것으로 이해된다. 문맥으로부터 달리 분명하지 않다면, 본 명세서에 제공된 모든 수치적 값은 용어 "약"에 의해 변형된다.
- [0346] 언급된 범위는 언급된 범위 사이 및 언급된 범위의 한계에 있는 임의의 값인 것으로 이해된다. 예로서, 1 내지 5의 범위는 1, 2, 3, 4 및 5를 포함하고; 1 내지 10의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10을 포함하고; 1 내지 100의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100을 포함한다.
- [0347] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 다른 프로브, 조성물, 방법 및 키트가 본 발명의 실행에서 사용될 수 있지만, 바람직한 물질 및 방법이 본 명세서에 기재된다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하기 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.
- [0348] 본 명세서에 기재된 임의의 양상 또는 실시형태는 본 명세서에 개시된 바와 같은 임의의 다른 양상 또는 실시형태와 조합될 수 있다.
- [0349] 본 발명은 다음의 실시예에서 추가로 기재할 것이며, 이는 청구범위에 기재되는 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.
- [0350] **실시예**
- [0351] **실시예 1: IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 작제 및 특성규명**

- [0352] 전하 분극된 코어 도메인에 의해 IL-35에 연결되는 IL6 수용체(IL6R)를 포함하는 이형이량체 단백질을 작제하였다(예를 들어, 도 1 참조). 구체적으로는, 이형이량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 제1 폴리펩타이드 쇄는 전하 분극된 코어 도메인에 의해 IL-35 서브유닛 IL12  $\alpha$ 에 연결되는 IL6R 서브유닛 Gp130을 포함한다. 제2 폴리펩타이드 쇄는 전하 분극된 코어 도메인에 의해 IL-35 서브유닛 IL27  $\beta$ 에 연결되는 IL6R 서브유닛 IL6R  $\alpha$ 를 포함한다. IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질을 IL6RA-베타-IL27  $\beta$ 와 gp130-알파-IL12  $\alpha$  작제물 둘다에 의한 이중 일시적 형질감염에 의해 포유류 세포에서 발현시켰다. 쿠마씨 염색은 발현된 단백질의 존재를 나타내었고, 이는 알파 및 베타 작제물의 대략의 분자량에 대응하는 단백질을 포함하기 위해 항-인간 IgG 웨스턴 블롯을 이용하여 확인하였다(예를 들어, 도 2 참조).
- [0353] 비환원, 환원 및 환원 및 탈글리코실화 조건 하에 정제된 단백질의 추가적인 분석은 이형이량체 작제물의 조립체에 대한 추가적인 증거를 제공하였다. 특히적으로, 웨스턴 블롯에 의한 항-인간 Fc 및 항-인간 IL-6R 염색은 IL-6R-Fc-IL-35를 포함하는 알파/베타 이형이량체의 대략의 분자량에 대응하는 단일쇄 분자량의 존재를 입증하였다. 이 이형이량체는 환원 조건 하에 구성요소 알파 및 베타 가닥으로 해체될 수 있는데, 이는 아미노산 함량 단독에 기반하여 예측된 분자량보다 더 높은 겔보기 분자량을 나타냈다. 이는 글리코실화 부위의 알려진 존재로 인한 것으로 예상되며, 알파 및 베타 가닥의 탈글리코실화는 개개 단백질의 탈글리코실화를 야기하여 웨스턴 분석에 의해 이들의 예측 분자량을 나타냈다(예를 들어, 도 3 참조).
- [0354] 추가적으로, SDS의 존재는 단백질 다량체화에 기여하는 임의의 전하 상호작용을 방해할 수 있기 때문에, IL-6R-Fc-IL-35 작제물은 블루 네이티브(Blue Native) PAGE에 의해 추가로 분석하였다. 이들 데이터는 대다수의 분비된 단백질(60%로 추정)이 알파/베타 이형이량체를 나타낸다는 것을 의미한다(도 3). 정제된 IL-6R-Fc-IL-35 단백질의 농도는 분광광도적 분석에 의해 확인하였다(예를 들어, 도 4).
- [0355] CHO 세포 내 gp130-Fc(alpha)-IL12A 및 IL6RA-Fc(beta)-IL27B 작제물의 이중 형질감염 후 단백질 A를 이용하는 분비된 단백질의 정제 후에 IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 크기-배제 크로마토그래피(SEC)를 수행하였다. SEC에 의한 단일 피크의 외관은 이형이량체 단백질의 단일 종만이 존재할 가능성이 있으며, 이것이 두 작제물에서 전하 분극된 링커 도메인(Fc-알파 및 Fc-베타)을 이용하는 것으로부터 의도된다는 것을 나타낸다(도 5).
- [0356] 조립된 IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체가 동족 리간드(예를 들어, IL-6)와 맞물리는 능력을 보유하고 조립된 이형이량체 단백질의 각 구성요소(즉, IL-6RA, gp130, IL27  $\beta$ /EBI3 및 IL12  $\alpha$ )에 대해 특정 항체에 의해 인식된다는 것을 확인하기 위해, 일련의 ELISA 분석은 IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체의 특정 존재를 입증하는 것을 수행하였다. 도 6 내지 도 15에서, ELISA 분석의 개략도는 각 도면의 상부에 도시한다. 개략도에서, 포획 및 검출 전략을 도시한다. 각 경우에, IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체의 존재는 재조합 IL-6을 이용하는 포획 및 항-IL-27B/EBI3을 이용하는 검출(도 6), 재조합 IL-6을 이용하는 포획 및 항-인간 IL-6RA를 이용하는 검출(도 7), 항-인간 gp130을 이용하는 포획 및 항-IL27B/EBI3을 이용하는 검출(도 8), 항-인간 gp130을 이용하는 포획 및 항-인간 IL-6RA를 이용하는 검출(도 9), 항-IL-6RA를 이용하는 포획 및 항-IL27B/EBI3을 이용하는 검출(도 10), 항-IL-6RA를 이용하는 포획 및 항-IL-6RA를 이용하는 검출(도 11), 항-인간 p35를 이용하는 포획 및 항-IL-27B/EBI3을 이용하는 검출(도 12), 항-인간 p35를 이용하는 포획 및 항-인간 IL-6RA를 이용하는 검출(도 13), 항-인간 p35를 이용하는 포획 및 항-IL27B/EBI3을 이용하는 검출(도 14), 및 항-IL27B/EBI3을 이용하는 포획 및 항-인간 IL-6RA를 이용하는 검출(도 15)을 통해 관찰되었다.
- [0357] 예시적인 전하 분극된 코어 도메인(음성 - 양성, 즉, "알파 코어 도메인")의 서열을 서열번호 16에 의해 제공하고, 노브 인 홀 돌연변이를 포함하는 예시적인 알파 코어 도메인을 서열번호 24에 제공한다.
- [0358] 예시적인 전하 분극된 코어 도메인(양성 - 음성, 즉, "베타 코어 도메인")의 서열을 서열번호 17에 의해 제공하고, 노브 인 홀 돌연변이를 포함하는 예시적인 베타 코어 도메인을 서열번호 25에 제공한다.
- [0359] 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 성분의 서열을 Gp130 ECD(1형)에 대한 서열번호 18에, IL-6RA ECD(1형)에 대한 서열번호 19에, IL-12a(2형, IL-35의 제1 부분)에 대한 서열번호 20에, IL-27b(2형, IL-35의 제2 부분)에 대한 서열번호 21에 제시한다.
- [0360] 예시적인 Gp130-알파-IL12A 쇄는 서열번호 22에 제시한 서열을 갖고, 예시적인 IL6RA-베타-IL27B 쇄는 서열번호 23에 제시한 서열을 갖는다.
- [0361] 대안의 실시형태에서, IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질은 IL6RA-알파-IL12a 쇄(서열번호 34) 및 Gp130-베타-IL27b 쇄(서열번호 35)를 포함할 수 있다.

[0362] **실시예 2: IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 추가적인 특성규명**

[0363] IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질을 이용하여 크기-배제 크로마토그래피(SEC)를 수행하였다. 210nm의 흡광도 파장을 이용하는 SEC에 의한 단일 피크의 외관은 단백질의 단일 종만이 존재할 가능성이 있으며, 이는 두 작제 물에서 전하 분극된 링커 도메인(Fc-알파 및 Fc-베타)을 이용하는 것으로부터 의도된다는 것을 나타냈다(도 16A). 홍미롭게도, 280nm의 흡광도 파장을 이용하는 SEC는 제2의, 더 낮은 분자량 밴드를 나타냈다(도 16B).

[0364] 이어서, IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질을 IL-6 SINK 분석에서 사용하였다. 본 명세서에서, IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질이 IL6을 격리시키는 능력을 시험하였다. 생존을 위해 외인성 IL6에 의존하는 B 세포주인 DS-1 세포의 배양물을 IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질과 함께 그리고 외인성 IL6의 존재 하에 인큐베이션시켰다. DS-1 세포가 IL6에 노출되지 않을 때, 세포사가 생긴다. 따라서, IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질이 IL6을 격리시키고, DS-1 세포사를 야기할 수 있는지의 여부를 결정하기 위해 이들 실험을 수행하였다.

[0365] DS-1 세포를 24시간 동안 IL-6에 대한 물비를 증가시키면서 IL-6R-Fc-IL-35의 존재 하에 배양시켰다. (루시퍼라 제 판독을 이용하여) 카스파제 3/7 활성에 의해 세포사를 측정하였다.

[0366] 도 17은 IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질(로트 '00 및 로트 '48로서 확인)이 DS-1 세포에서 세포사를 유도할 수 있다는 것을 나타낸다. 사실, 사용한 로트에 따라서, 이형이량체 단백질은 사용한 로트에 따라서 토실리주맙(DS-1이 IL6에 결합하는 것을 차단하는 항-인간 IL-6 수용체 단클론성 항체)보다 7 내지 281배 더 큰 IL-6의 격리를 나타냈다.

[0367] 이어서, IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 기능성을 시험하였다. IL-35는 CD4 T 세포에서 비전형적 조절 표현형을 유도하는 것으로 보고되었는데, 이는 IL-35의 생산과 결합된 FoxP3 생산이 거의 없거나 전혀 없는 것을 특징으로 하였다. 추가적으로, IL-35는 TGF- $\beta$  및 IL-10 생산을 턴 오프(turn off)하는 것으로 알려져 있다.

[0368] 본 명세서에서, 자기적으로 풍부한 인간 미경험(naïve) CD4 T 세포를 단일 공여자로부터 단리시키고,  $\alpha$  CD3/ $\alpha$  CD28 비드로 활성화시키고, 표시된 제제의 존재 하에 5일 동안 배양시켰다(도 18에 나타냄). 총 mRNA를 단리시키고, RT-qPCR을 수행하였다.

[0369] 도 18은 IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질(HdA '00로서 확인됨)이 IL-35(EB13과 IL12A의 이량체임) 생산을 유도한다는 것을 나타낸다. 놀랍게도, 이형이량체 단백질은 또한 FoxP3의 생산을 증가시킨다. 게다가, IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질은 다른 처리 제제와 달리 세포 증식을 허용한다. IL-35는 TGF- $\beta$  및 IL-10 생산의 턴 오프시키는 것으로 알려져 있지만, IL-6R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질은 검출 가능한 수준의 IL-10 생산(대조군보다 2 $\times$ )을 초래하였다. 최종적으로, 이형이량체 단백질은 IL-6 생산에 대해 주목할 만한 영향이 없다.

[0370] **실시예 3: IL-21R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 작제 및 특성규명**

[0371] IL21r-알파-IL12a 쇠 및 IL2rg-베타-IL27B 쇠를 암호화하는 작제물을 CHO 세포 내로 이중 형질감염시킨 후에, 단백질 A를 이용하는 분비된 단백질 정제가 이어졌다. IL21r-알파-IL12a 쇠 및 IL2rg-베타-IL27B 쇠가 조합될 때(세포 내에서 또는 시험관내에서), 이들은 본 명세서에서 IL-21R-Fc-IL-35로서 지칭되는 이형이량체 단백질을 형성한다. (도 19A).

[0372] 발현된 이형이량체 단백질에 대해 웨스턴 블롯을 수행하였다. 이들은 변성 및 탈글리코실화된 조건 하에서, IL21r-알파-IL12a 쇠 및 IL2rg-베타-IL27B 쇠의 예측 분자량에 대응하는 밴드를 나타냈다(도 19B).

[0373] IL-21R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질을 이용하여 크기-배제 크로마토그래피(SEC)를 수행하였다. SEC에 의한 단일 피크의 외관은 단백질의 단일 종만이 존재할 가능성이 있으며, 이는 두 작제물에서 전하 분극된 링커 도메인(Fc-알파 및 Fc-베타)을 이용하는 것으로부터 의도된다는 것을 나타냈다(도 20).

[0374] 이들 실험에서, 예시적인 전하 분극된 코어 도메인(음성 - 양성, 즉, "알파 코어 도메인") 서열을 서열번호 16에 의해 제공하고, 노브 인 홀 돌연변이를 포함하는 예시적인 알파 코어 도메인을 서열번호 24에 제공한다. 예시적인 전하 분극된 코어 도메인(양성 - 음성, 즉, "베타 코어 도메인") 서열을 서열번호 17에 의해 제공하고, 노브 인 홀 돌연변이를 포함하는 예시적인 베타 코어 도메인을 서열번호 25에 제공한다.

[0375] 본 실시예에서 사용하는 예시적인 폴리펩타이드 쇠의 성분 서열을 IL-21r의 세포외 도메인에 대해 서열번호 26에, IL2RG의 세포외 도메인에 대해 서열번호 27에, IL-12a에 대해 서열번호 20에, 그리고 IL-27b에 대해 서열번호 21에 제시한다. 예시적인 IL21r-알파-IL12a 쇠는 서열번호 28에 제시된 서열을 가지며, 예시적인 IL2rg-베타

-IL27B쇄는 서열번호 29에 제시된 서열을 가진다.

[0376] 대안의 실시형태에서, IL-21R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질은 IL2rg-알파-IL27B쇄(서열번호 36) 및 IL21r-베타-IL12a쇄(서열번호 37)를 포함할 수 있다.

[0377] **실시예 4: IFN $\gamma$ R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질의 작제 및 특성규명**

[0378] IFN $\gamma$ R-알파-IL12a쇄 및 IFN $\gamma$ R2-베타-IL27B쇄를 암호화하는 작제물을 CHO 세포 내로 이중 형질감염시킨 후에, 단백질 A를 이용하는 분비된 단백질 정제가 이어졌다. IFN $\gamma$ R-알파-IL12a쇄 및 IFN $\gamma$ R2-베타-IL27B쇄가 조합될 때(세포 내에서 또는 시험관내에서), 이들은 본 명세서에서 IFN $\gamma$ R-Fc-IL-35로서 지칭되는 이형이량체 단백질을 형성한다.

[0379] 아래에 각각의 블롯을 나타내는 항체로 프로빙한 IFN $\gamma$ R-알파-IL12a쇄 및 hIFN $\gamma$ R2-베타-IL27B쇄를 포함하는 IFN $\gamma$ R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질에 대해 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다. 이들은 변성 및 탈글리코실화된 조건 하에서, IFN $\gamma$ R-알파-IL12a 및 hIFN $\gamma$ R2-베타-IL27B쇄의 예측 분자량에 대응하는 밴드를 나타냈다(도 21). 황색으로 강조하여 나타낸 밴드는 비특이적 밴드이다.

[0380] IFN $\gamma$ R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질을 이용하여 크기-배제 크로마토그래피(SEC)를 수행하였다. SEC에 의한 단일 피크의 외관은 단백질의 단일 종만이 존재할 가능성이 있으며, 이는 두 작제물에서 전하 분극된 링커 도메인(Fc-알파 및 Fc-베타)을 이용하는 것으로부터 의도된다는 것을 나타냈다(도 22).

[0381] 이들 실험에서, 예시적인 전하 분극된 코어 도메인(음성 - 양성, 즉, "알파 코어 도메인") 서열을 서열번호 16에 의해 제공하고, 노브 인 홀 돌연변이를 포함하는 예시적인 알파 코어 도메인을 서열번호 24에 제공한다. 예시적인 전하 분극된 코어 도메인(양성 - 음성, 즉, "베타 코어 도메인") 서열을 서열번호 17에 의해 제공하고, 노브 인 홀 돌연변이를 포함하는 예시적인 베타 코어 도메인을 서열번호 25에 제공한다.

[0382] 본 실시예에서 사용하는 예시적인 폴리펩타이드쇄의 성분 서열을 IFN $\gamma$ R의 세포의 도메인에 대해 서열번호 30에, IFN $\gamma$ R2의 세포의 도메인에 대해 서열번호 31에, IL-12a에 대해 서열번호 20에, 그리고 IL-27b에 대해 서열번호 21에 제시한다. 예시적인 IFN $\gamma$ R-알파-IL12a쇄는 서열번호 32에 제시된 서열을 가지며, 예시적인 IFN $\gamma$ R2-베타-IL27B쇄는 서열번호 33에 제시된 서열을 가진다.

[0383] 대안의 실시형태에서, IFN $\gamma$ R-Fc-IL-35 이형이량체 단백질은 IFN $\gamma$ R2-알파-IL27B쇄(서열번호 39) 및 IFN $\gamma$ R-베타-IL12a쇄(서열번호 38)를 포함할 수 있다.

[0384] **균등론**

[0385] 본 발명은 이의 구체적 실시형태와 관련하여 기재하였지만, 추가로 변형될 수 있으며, 일반적으로 본 발명의 원칙에 따라서, 그리고 본 발명이 속하는 기술분야 내의 공지된 또는 관례적 실행 내이고, 본 명세서에 이하에 제시되는 필수 특징에 적용되고 첨부하는 청구범위의 범주에 따르는 본 개시내용으로부터 벗어나는 것을 포함하여, 본 출원이 본 발명의 임의의 변형, 용도 또는 적용을 아우르는 것으로 의도된다는 것이 이해될 것이다.

[0386] 당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여, 본 명세서에 구체적으로 기재된 특정 실시형태에 대한 수많은 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 다음의 청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0387] **참조에 의한 인용**

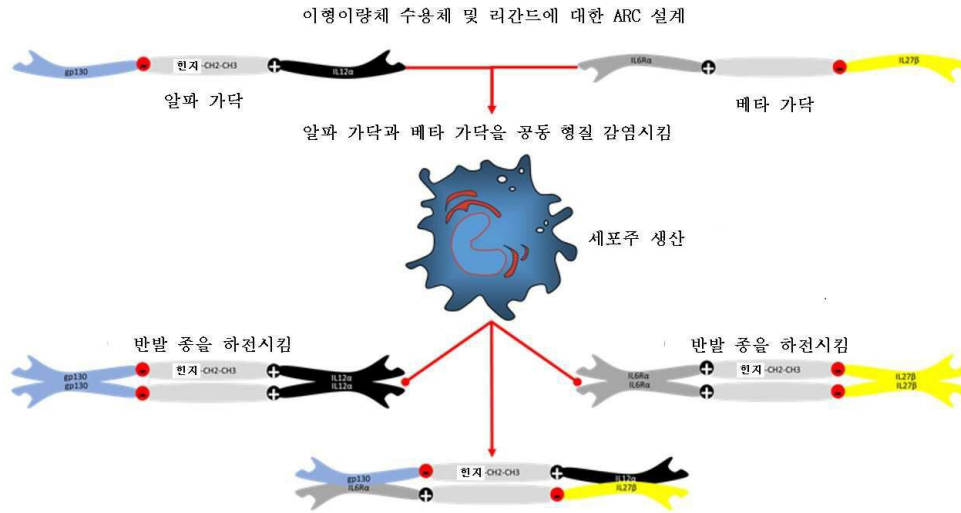
[0388] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0389] 본 명세서에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 전의 이들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 명세서의 어떤 것도 이러한 간행물을 선행 발명이라는 이유로 본 발명보다 선행한다는 자격을 부여한다는 용인으로서 해석되어서는 안 된다.

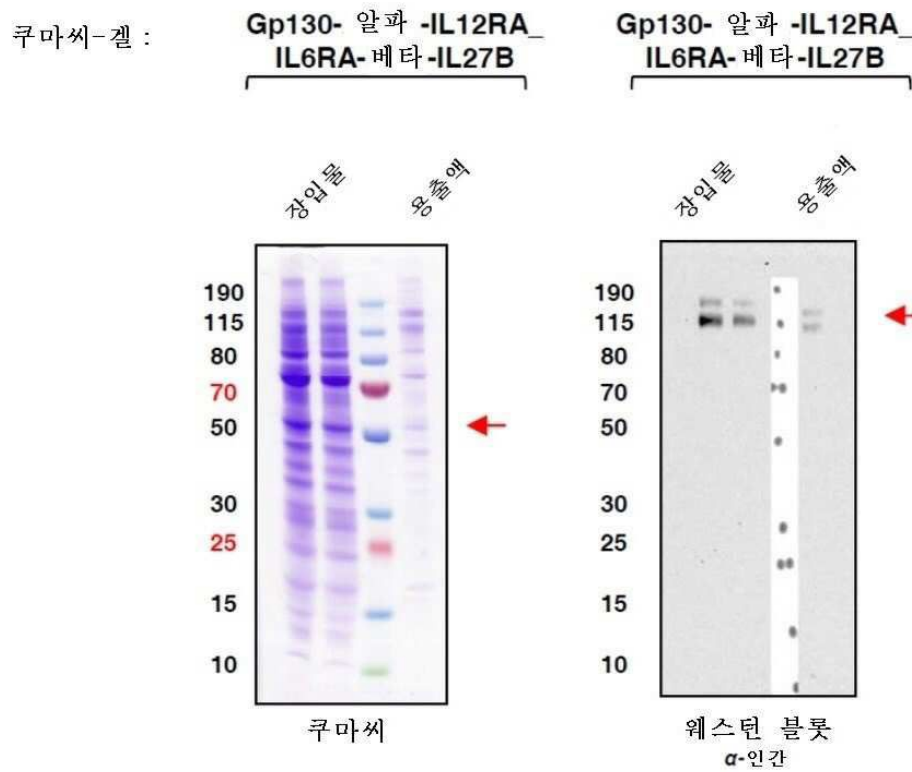
[0390] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 모든 표제는 단순히 조직화를 위한 것이며, 임의의 방식으로 본 개시내용을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 임의의 개개 부분의 내용은 모든 부문에 동등하게 적용 가능할 수 있다.

도면

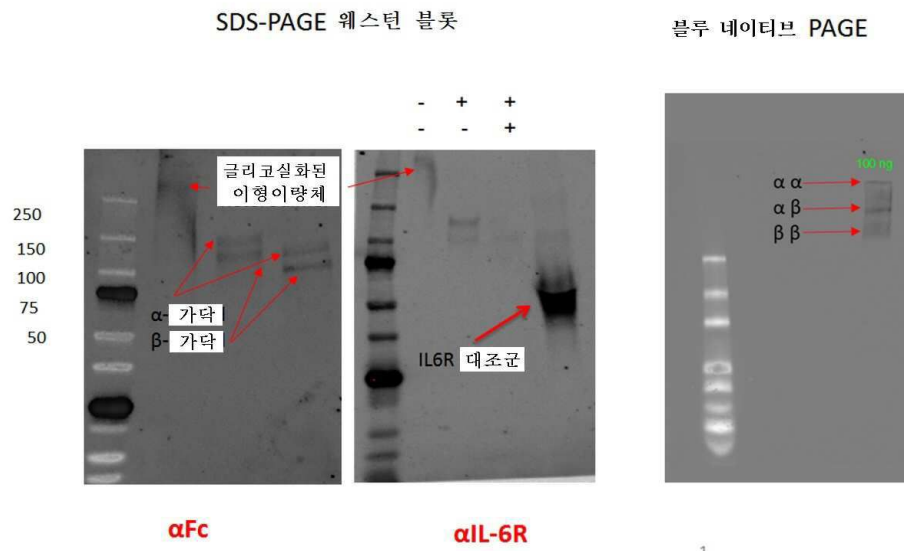
도면1



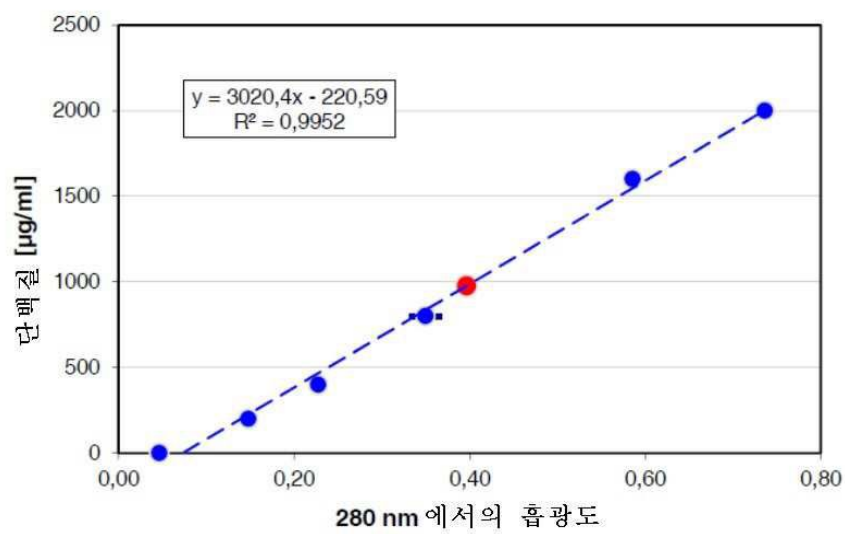
도면2



도면3

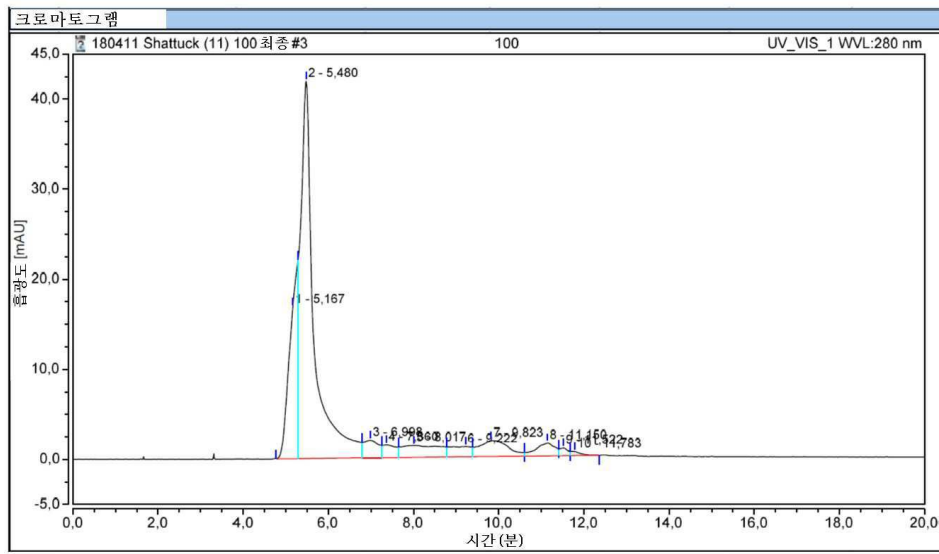


도면4

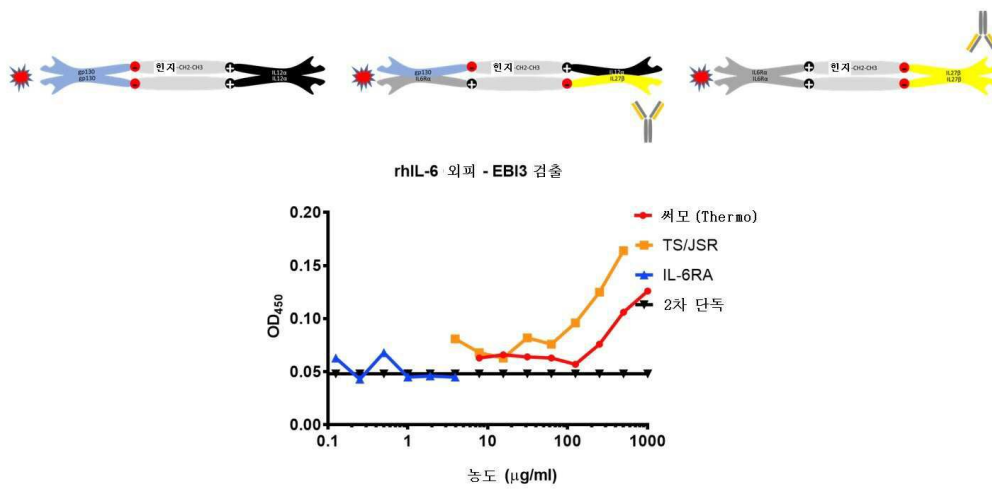


| 샘플                                   | 280nm에서의<br>흡광도 | 표준편차  | 단백질<br>[μg/ml] | 표준편차 |
|--------------------------------------|-----------------|-------|----------------|------|
| Gp130- 알파 -IL12RA_<br>IL6RA-베타-IL27B | 0,396           | 0,003 | 976,6          | 7,9  |

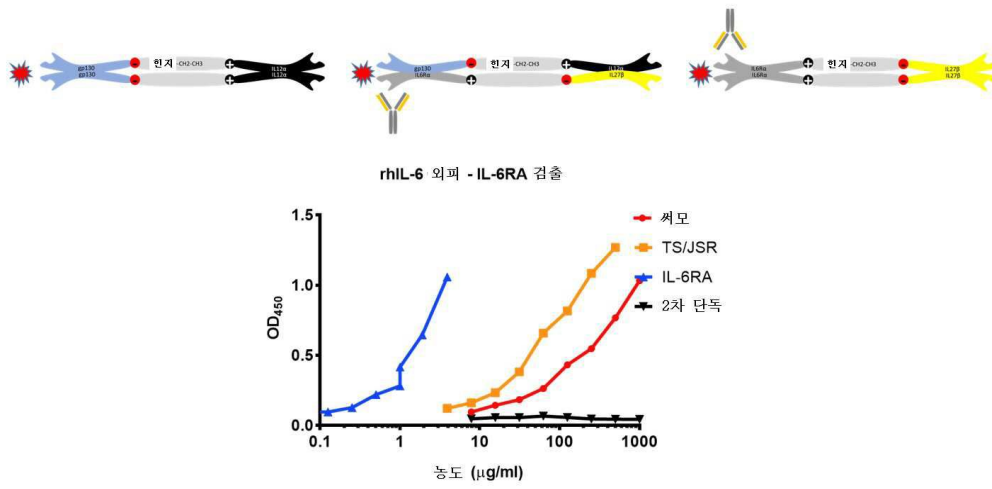
도면5



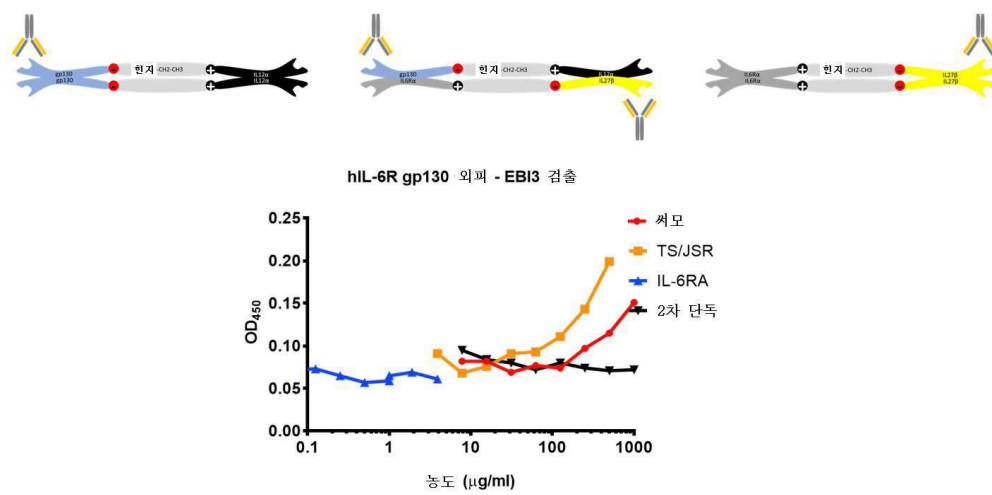
도면6



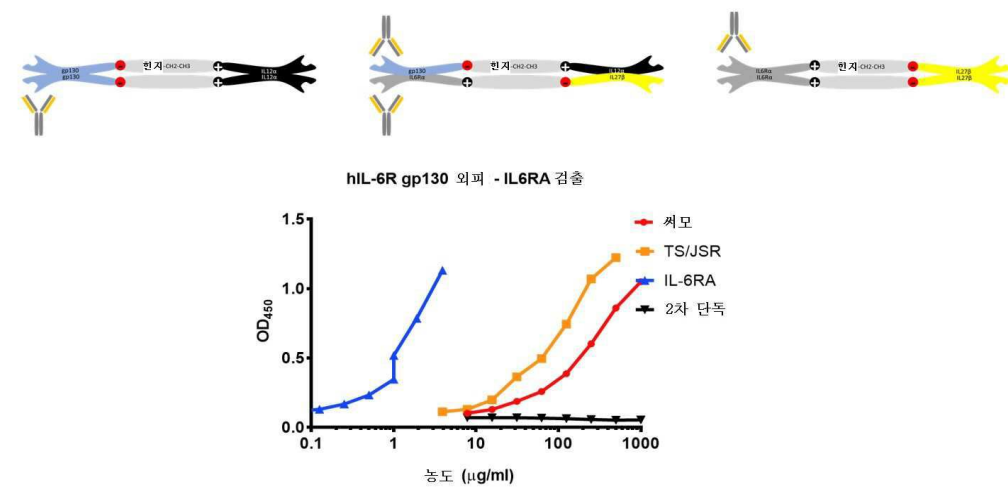
도면7



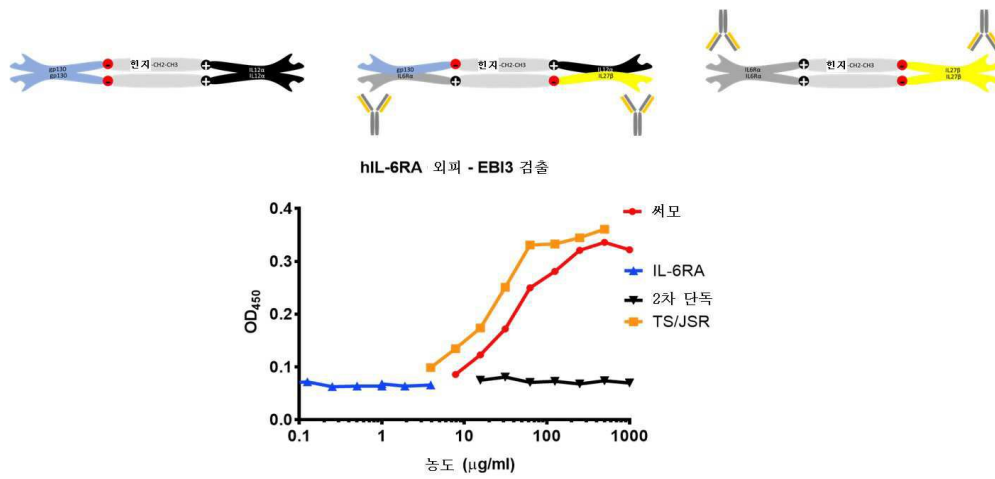
도면8



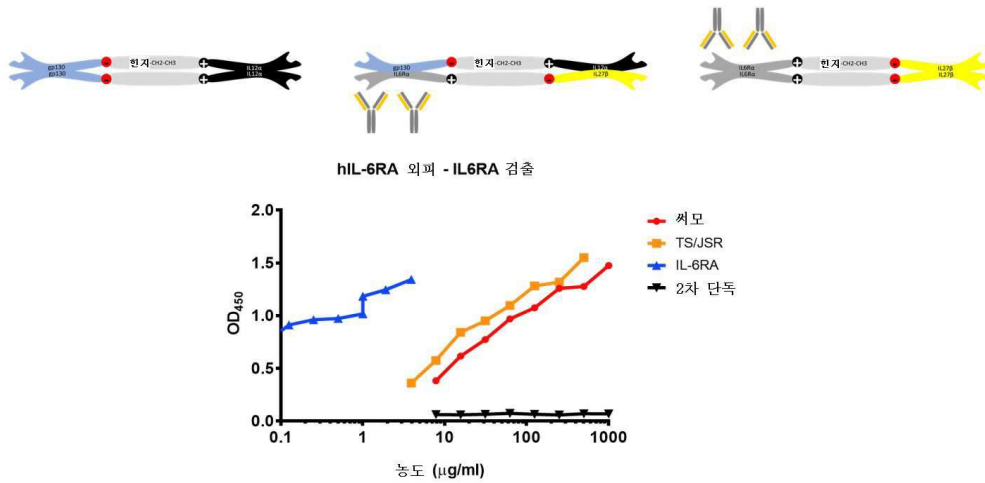
도면9



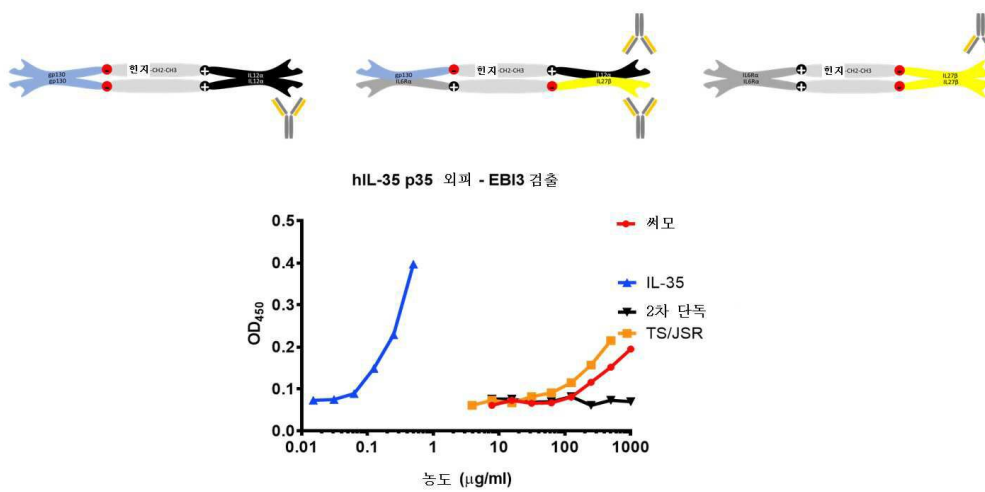
도면10



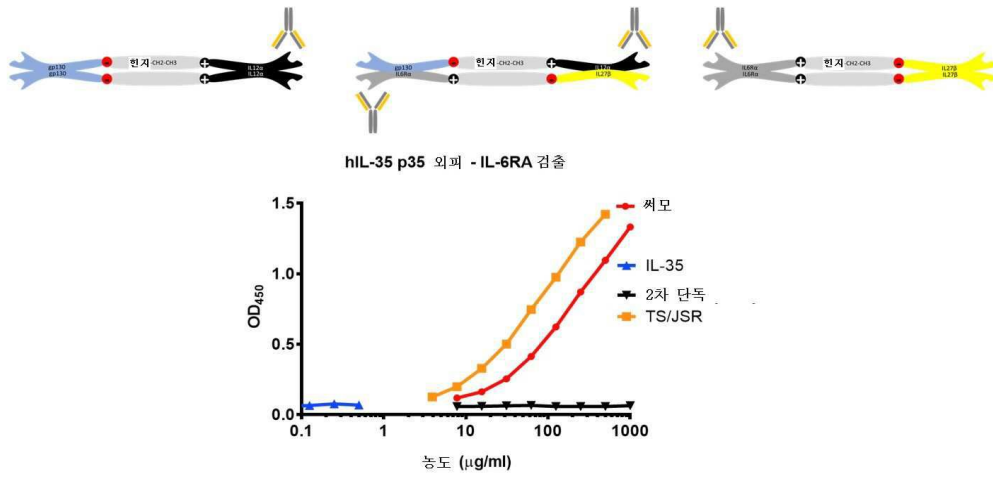
도면11



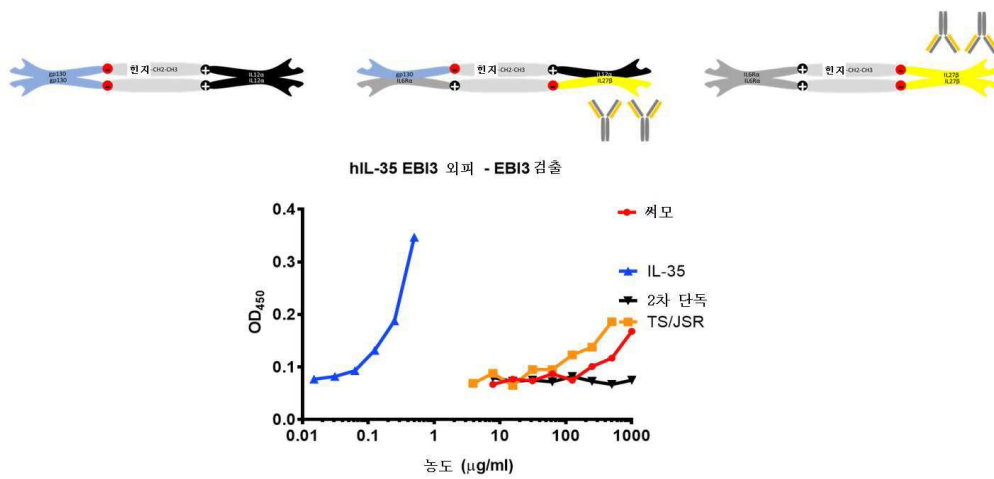
도면12



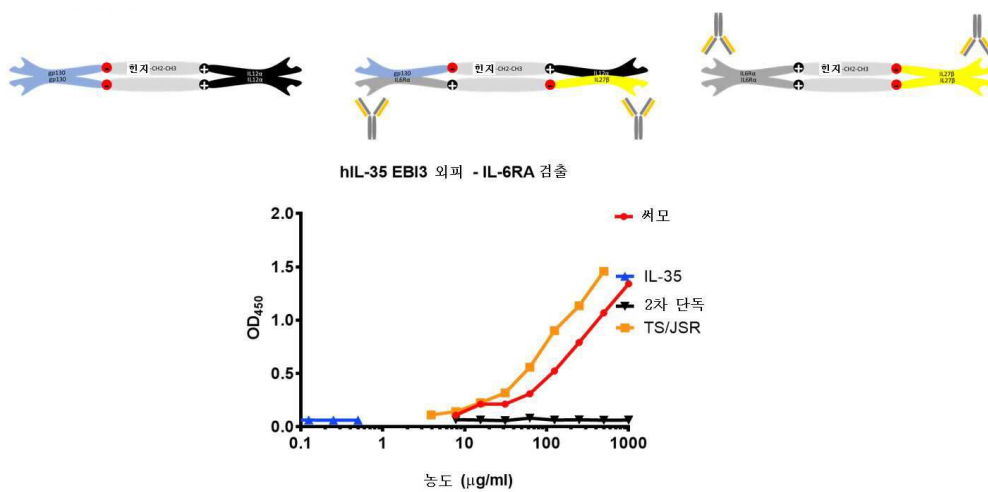
도면13



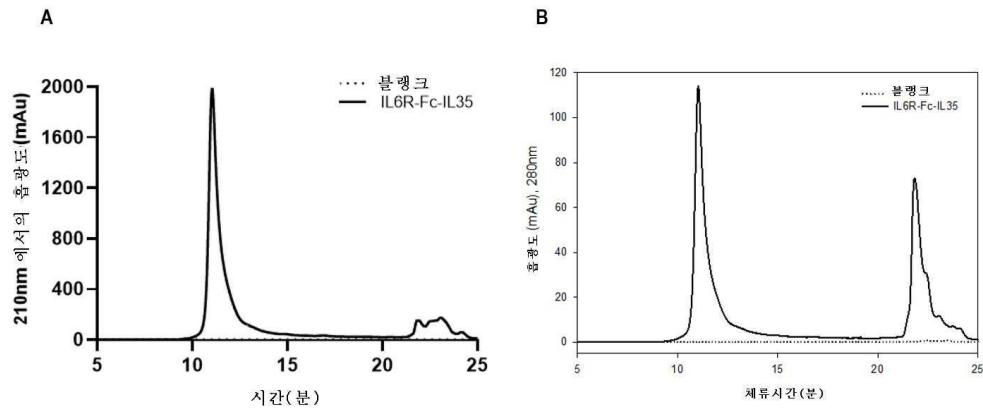
도면14



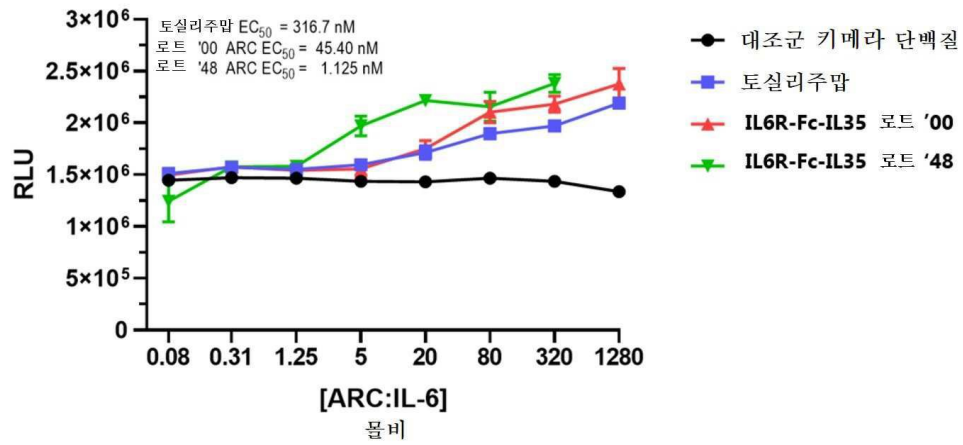
도면15



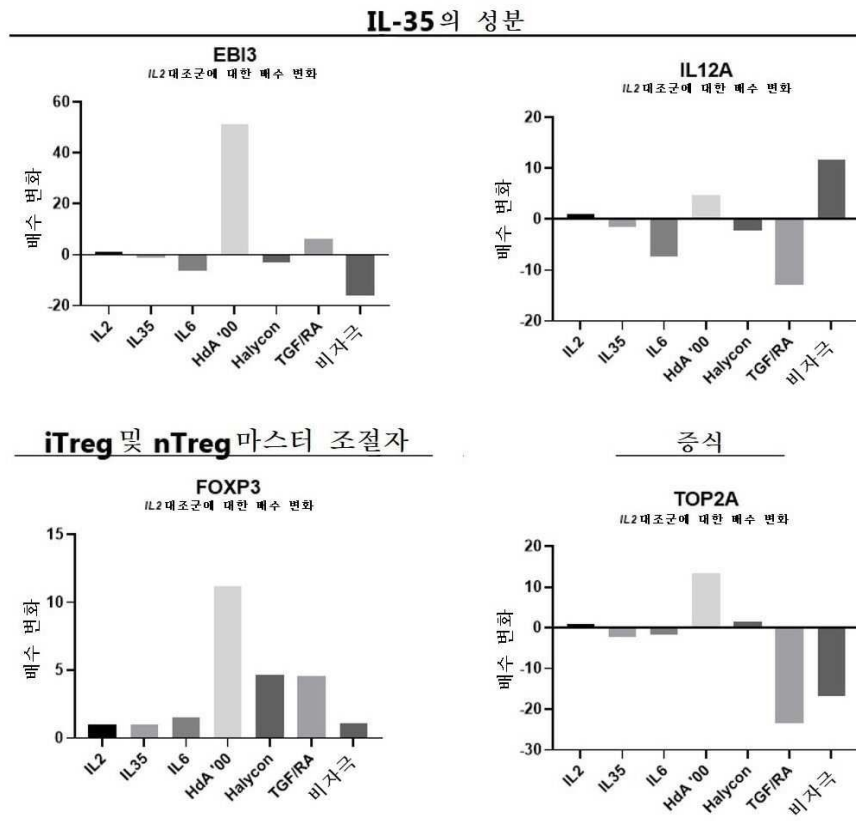
도면16



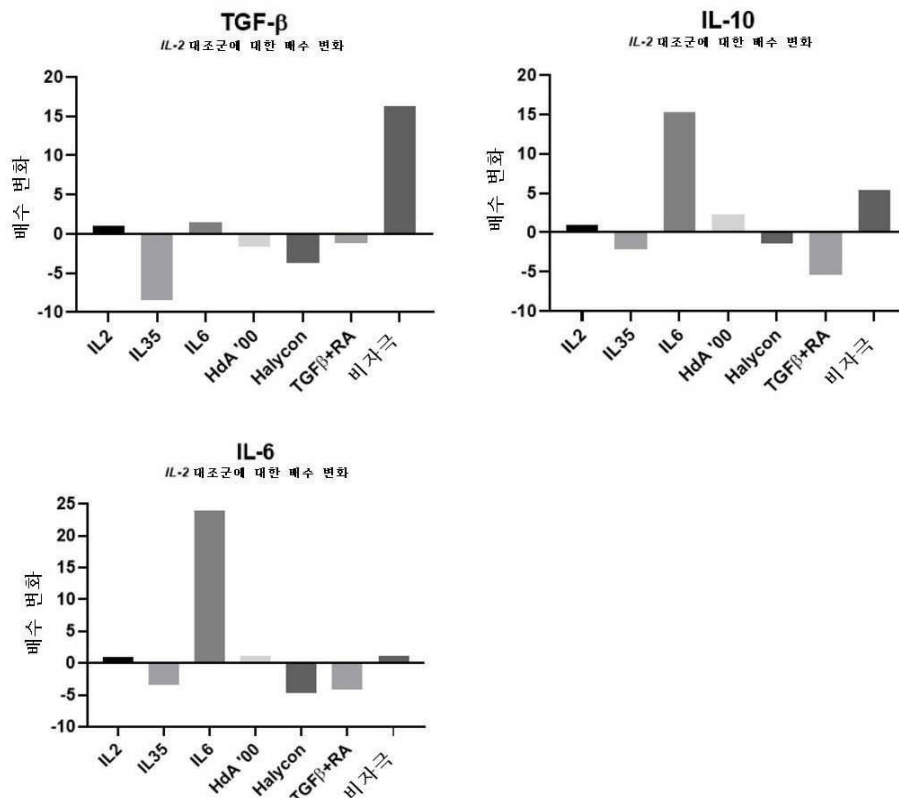
도면17



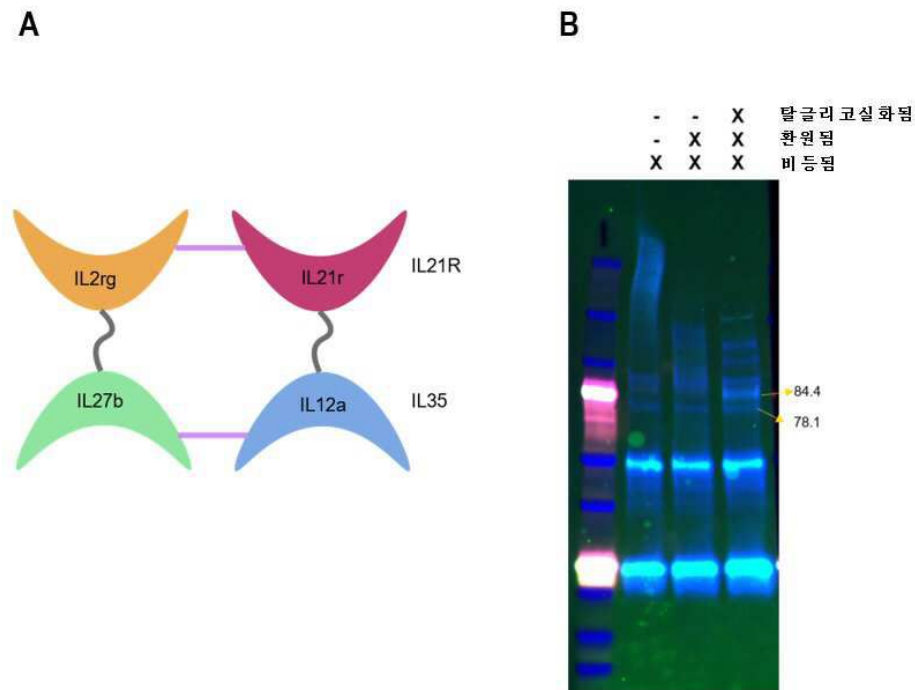
도면18a



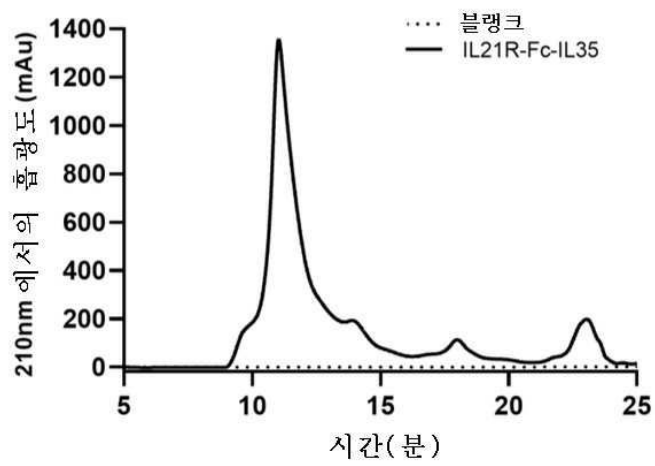
도면18b



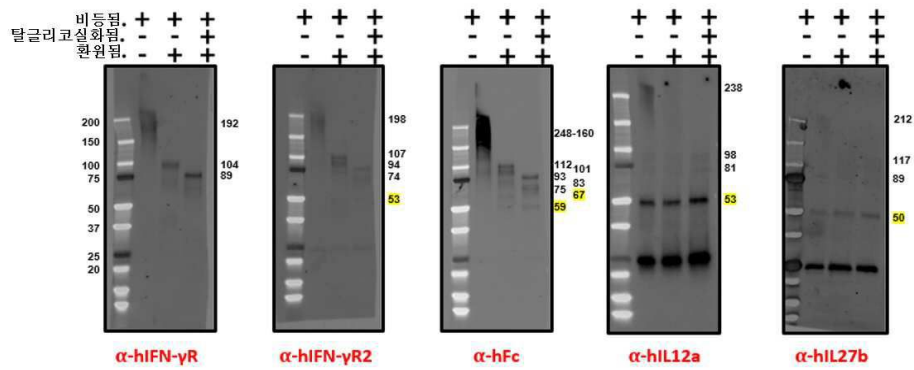
도면19



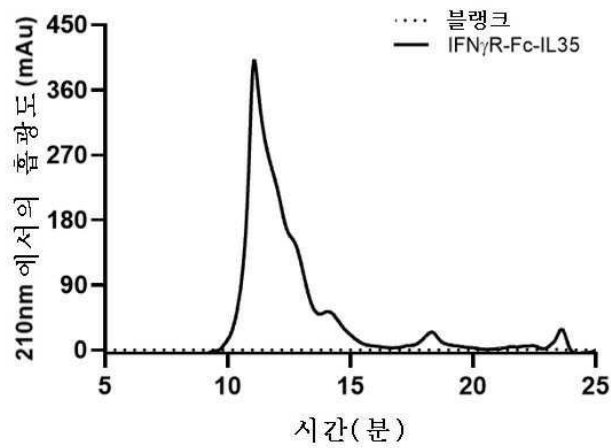
도면20



도면21



도면22



## 서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SHATTUCK LABS, INC.

<120> HETERODIMERIC PROTEINS AND USES THEREOF

<130> WO2019246508

<140> PCT/US2019/038451

<141> 2019-06-21

<150> US 62/688,167

<151> 2018-06-21

<150> US 62/703,248

<151> 2018-07-25

<160> 39

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic sequence  
 <220><221> REPEAT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> A spacer amino acid such as serine or glycine  
 <220><221> REPEAT  
 <222>  
 > (2)..(2)  
 <223> A positively charged amino acid such as arginine, histidine or  
 lysine  
 <220><221> REPEAT  
 <222> (3)..(3)  
 <223> A spacer amino acid such as serine or glycine  
 <220><221> REPEAT  
 <222> (4)..(4)  
 <223> A positively charged amino acid such as arginine, histidine or  
 lysine  
 <220><221> REPEAT  
 <222> (5)..(5)  
 <223> A spacer amino acid such as serine or glycine  
 <400> 1  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
 <210> 2  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213>  
 Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic sequence  
 <220><221> REPEAT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (2)..(2)

<223> A negatively charged amino acid such as aspartic acid or glutamic acid

<220><221> REPEAT

<222> (3)..(3)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (4)..(4)

<223> A negatively charged amino acid such as aspartic acid or glutamic acid

<220><221> REPEAT

<222> (5)..(5)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (2)..(2)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> A positively charged amino acid such as arginine, histidine or lysine

<220><221> REPEAT

<222> (4)..(4)

<223> A positively charged amino acid such as arginine, histidine or lysine

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (6)..(6)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> A positively charged amino acid such as arginine, histidine or lysine

<220><221> REPEAT

<222> (8)..(8)

<223>

> A positively charged amino acid such as arginine, histidine or lysine

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (10)..(10)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<400> 3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1                      5                      10

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (2)..(2)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> A negatively charged amino acid such as aspartic acid or glutamic acid

<220><221> REPEAT

<222> (4)..(4)

<223> A negatively charged amino acid such as aspartic acid or glutamic acid

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220>

><221> REPEAT

<222> (6)..(6)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> A negatively charged amino acid such as aspartic acid or glutamic acid

<220><221> REPEAT

<222> (8)..(8)

<223> A negatively charged amino acid such as aspartic acid or glutamic acid

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (10)..(10)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<400> 4

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(1)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (2)..(2)

<223> A positively charged amino acid such as arginine, histidine or lysine

<220><221> REPEAT

<222> (4)..(4)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220>

<221> REPEAT

<222> (5)..(5)

<223> A positively charged amino acid such as arginine, histidine or lysine

<220><221> REPEAT

<222> (6)..(6)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<400> 5

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(1)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (2)..(2)

<223

> A negatively charged amino acid such as aspartic acid or glutamic acid

<220><221> REPEAT

<222> (4)..(4)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<220><221> REPEAT

<222> (5)..(5)

<223> A negatively charged amino acid such as aspartic acid or glutamic acid

<220><221> REPEAT

<222> (6)..(6)

<223> A spacer amino acid such as serine or glycine

<400> 6

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 7

Gly Ser Gly Ser Arg Lys Gly Gly Lys Arg Gly Ser

1 5 10

<210> 8

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 8

Gly Ser Gly Ser Arg Lys Cys Gly Lys Arg Gly Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 9

Gly Ser Gly Ser Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser

1 5 10

<210> 10

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 10

Gly Ser Gly Ser Asp Glu Cys Gly Glu Asp Gly Ser

1 5 10

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 11

Arg Lys Gly Gly Lys Arg

1 5

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 12

Gly Ser Gly Ser Arg Lys Gly Gly Lys Arg Gly Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 13

Asp Glu Gly Gly Glu Asp

1 5

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 14

Gly Ser Gly Ser Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser

1 5 10

<210> 15

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 15

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu

20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

35 40 45

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

50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser

85 90 95  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
 100 105 110  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

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

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

<210> 16

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 16

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

50                                      55                                      60  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                                     85                                      90                                      95  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser Gly Lys Glu Tyr Lys  
                                     100                                      105                                      110  
 Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
                                     115                                      120                                      125  
  
 Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                                     130                                      135                                      140  
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
                                     165                                      170                                      175  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
                                     180                                      185                                      190  
  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
                                     195                                      200                                      205  
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu  
                                     210                                      215                                      220  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Asp  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser Gly Ser  
                                     245  
  
 <210> 17  
 <211> 249  
 <212> PRT  
  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic sequence  
 <400> 17

Gly Ser Gly Ser Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser Lys Tyr Gly Pro  
 1                      5                      10                      15  
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
                     20                      25                      30  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                     35                      40                      45  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
  
                     50                      55                      60  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 65                      70                      75                      80  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                     85                      90                      95  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser Gly Lys Glu Tyr Lys  
                     100                      105                      110  
 Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
  
                     115                      120                      125  
 Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                     130                      135                      140  
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 145                      150                      155                      160  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
                     165                      170                      175  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
  
                     180                      185                      190  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
                     195                      200                      205  
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu  
                     210                      215                      220  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Arg  
 225                      230                      235                      240  
 Lys Gly Gly Lys Arg Gly Ser Gly Ser

245

<210> 18

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 18

Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser Pro Glu Ser Pro Val Val

1 5 10 15

Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys Val Leu Lys Glu Lys Cys

20 25 30

Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr Ile Val Trp Lys Thr Asn

35 40 45

His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr Ile Ile Asn Arg Thr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser Leu Asn Ile Gln Leu Thr

65 70 75 80

Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu Gln Asn Val Tyr Gly Ile

85 90 95

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

100 105 110

Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys Glu Trp Asp Gly Gly Arg

115 120 125

Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu Lys Ser Glu Trp Ala Thr

130 135 140

His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg Asp Thr Pro Thr Ser Cys

145 150 155 160

Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val Asn Ile Glu Val Trp Val

165 170 175

Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr Ser Asp His Ile Asn Phe

180 185 190

Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro Pro His Asn Leu Ser Val  
 195 200 205  
 Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu Lys Leu Thr Trp Thr Asn  
 210 215 220  
 Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg  
 225 230 235 240  
 Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile Pro Pro Glu Asp Thr Ala  
 245 250 255  
 Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp Leu Lys Pro Phe Thr Glu  
 260 265 270  
 Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu Asp Gly Lys Gly Tyr Trp  
 275 280 285  
 Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile Thr Tyr Glu Asp Arg Pro  
 290 295 300  
 Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile Asp Pro Ser His Thr Gln  
 305 310 315 320  
 Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys Thr Leu Pro Pro Phe Glu  
 325 330 335  
 Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val Thr Leu Thr Arg Trp Lys  
 340 345 350  
 Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala Thr Lys Leu Thr Val Asn  
 355 360 365  
 Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu Thr Val Arg Asn Leu Val  
 370 375 380  
 Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile Pro Ala Cys Asp Phe Gln  
 385 390 395 400  
 Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala Phe Pro Lys Asp Asn Met  
 405 410 415  
 Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu Ser Val Lys Lys Tyr Ile  
 420 425 430  
 Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala Pro Cys Ile Thr Asp Trp

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

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

565 570 575  
 Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe Thr Thr Pro Lys Phe Ala  
 580 585 590  
 Gln Gly Glu Ile Glu

595

<210> 19

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 19

Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg Gly Val Leu  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro Gly Val Glu

20 25 30  
 Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys Pro Ala Ala

35                      40                      45  
 Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg Leu Leu Leu  
 50                      55                      60  
 Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala  
 65                      70                      75                      80  
 Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu  
  
 85                      90                      95  
 Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Val  
 100                      105                      110  
 Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr Lys Ala Val  
 115                      120                      125  
 Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp Phe Gln Glu  
 130                      135                      140  
 Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys Gln Leu Ala  
  
 145                      150                      155                      160  
 Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met Cys Val Ala  
 165                      170                      175  
 Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe Gln Gly Cys  
 180                      185                      190  
 Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val Thr Ala Val  
 195                      200                      205  
 Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp Pro His Ser  
  
 210                      215                      220  
 Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Ala  
 225                      230                      235                      240  
 Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp Leu Gln His  
 245                      250                      255  
 His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His Val Val Gln  
 260                      265                      270  
 Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser Glu Trp Ser  
  
 275                      280                      285

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

<210> 20

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 20

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu  
 1 5 10 15  
 His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys  
 20 25 30  
 Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp  
 35 40 45  
 His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu  
 50 55 60  
 Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr  
 65 70 75 80  
 Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe  
 85 90 95  
 Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr  
 100 105 110  
 Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys  
 115 120 125  
 Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu  
 130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser  
145 150 155 160  
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu  
165 170 175  
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser  
180 185 190  
Tyr Leu Asn Ala Ser  
195  
<210> 21  
<211> 209  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Sequence  
<400> 21  
Arg Lys Gly Pro Pro Ala Ala Leu Thr Leu Pro Arg Val Gln Cys Arg  
1 5 10 15  
Ala Ser Arg Tyr Pro Ile Ala Val Asp Cys Ser Trp Thr Leu Pro Pro  
20 25 30  
Ala Pro Asn Ser Thr Ser Pro Val Ser Phe Ile Ala Thr Tyr Arg Leu  
35 40 45  
Gly Met Ala Ala Arg Gly His Ser Trp Pro Cys Leu Gln Gln Thr Pro  
50 55 60  
Thr Ser Thr Ser Cys Thr Ile Thr Asp Val Gln Leu Phe Ser Met Ala  
65 70 75 80  
Pro Tyr Val Leu Asn Val Thr Ala Val His Pro Trp Gly Ser Ser Ser  
85 90 95  
Ser Phe Val Pro Phe Ile Thr Glu His Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro  
100 105 110  
Glu Gly Val Arg Leu Ser Pro Leu Ala Glu Arg Gln Leu Gln Val Gln  
115 120 125  
Trp Glu Pro Pro Gly Ser Trp Pro Phe Pro Glu Ile Phe Ser Leu Lys  
130 135 140

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

165 170 175  
 Ala Arg Tyr Tyr Val Gln Val Ala Ala Gln Asp Leu Thr Asp Tyr Gly  
 180 185 190  
 Glu Leu Ser Asp Trp Ser Leu Pro Ala Thr Ala Thr Met Ser Leu Gly  
 195 200 205

Lys

<210> 22

<211> 1043

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 22

Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser Pro Glu Ser Pro Val Val

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

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

Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu Lys Ser Glu Trp Ala Thr

130

135

140

His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg Asp Thr Pro Thr Ser Cys

145

150

155

160

Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val Asn Ile Glu Val Trp Val

165

170

175

Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr Ser Asp His Ile Asn Phe

180

185

190

Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro Pro His Asn Leu Ser Val

195

200

205

Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu Lys Leu Thr Trp Thr Asn

210

215

220

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

225

230

235

240

Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile Pro Pro Glu Asp Thr Ala

245

250

255

Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp Leu Lys Pro Phe Thr Glu

260

265

270

Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu Asp Gly Lys Gly Tyr Trp

275

280

285

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

290

295

300

Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile Asp Pro Ser His Thr Gln

305

310

315

320

Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys Thr Leu Pro Pro Phe Glu

325

330

335

Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val Thr Leu Thr Arg Trp Lys

340

345

350

Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala Thr Lys Leu Thr Val Asn

355

360

365

Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu Thr Val Arg Asn Leu Val

370                      375                      380  
 Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile Pro Ala Cys Asp Phe Gln  
  
 385                      390                      395                      400  
 Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala Phe Pro Lys Asp Asn Met  
 405                      410                      415  
 Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu Ser Val Lys Lys Tyr Ile  
 420                      425                      430  
 Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala Pro Cys Ile Thr Asp Trp  
 435                      440                      445  
 Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr Tyr Leu Arg Gly Asn Leu  
  
 450                      455                      460  
 Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val Thr Pro Val Tyr Ala Asp  
 465                      470                      475                      480  
 Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala Tyr Leu Lys Gln Ala Pro  
 485                      490                      495  
 Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys Lys Val Gly Lys Asn Glu  
 500                      505                      510  
 Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val Asp Val Gln Asn Gly Phe  
  
 515                      520                      525  
 Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr Ile Ile Gly Asn Glu Thr  
 530                      535                      540  
 Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu Tyr Thr Leu Ser Ser Leu  
 545                      550                      555                      560  
 Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met Ala Ala Tyr Thr Asp Glu  
 565                      570                      575  
 Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe Thr Thr Pro Lys Phe Ala  
  
 580                      585                      590  
 Gln Gly Glu Ile Glu Gly Ser Gly Ser Arg Lys Gly Gly Lys Arg Gly  
 595                      600                      605  
 Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu  
 610                      615                      620

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu  
625 630 635 640  
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
645 650 655  
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
660 665 670  
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
675 680 685  
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser  
690 695 700  
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
705 710 715 720  
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
725 730 735  
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
740 745 750  
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
755 760 765  
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
770 775 780  
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
785 790 795 800  
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
805 810 815  
Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
820 825 830  
Ser Leu Gly Lys Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser Gly Ser Arg Asn  
835 840 845  
Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His  
850 855 860  
Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg

865                      870                      875                      880  
Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu  
                         885                      890                      895  
Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu  
  
                         900                      905                      910  
Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe  
                         915                      920                      925  
Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met  
                         930                      935                      940  
Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val  
945                      950                      955                      960  
Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln  
  
                         965                      970                      975  
Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln  
                         980                      985                      990  
Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu  
                         995                      1000                      1005  
Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu  
                         1010                      1015                      1020  
His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser  
  
                         1025                      1030                      1035  
Tyr Leu Asn Ala Ser  
                         1040  
<210> 23  
<211> 804  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Sequence  
<400> 23  
Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg Gly Val Leu  
1                      5                      10                      15  
Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro Gly Val Glu

20 25 30  
 Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys Pro Ala Ala  
  
 35 40 45  
 Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg Leu Leu Leu  
 50 55 60  
 Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala  
 65 70 75 80  
 Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu  
 85 90 95  
 Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Val  
  
 100 105 110  
 Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr Lys Ala Val  
 115 120 125  
 Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp Phe Gln Glu  
 130 135 140  
 Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys Gln Leu Ala  
 145 150 155 160  
 Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met Cys Val Ala  
  
 165 170 175  
 Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe Gln Gly Cys  
 180 185 190  
 Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val Thr Ala Val  
 195 200 205  
 Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp Pro His Ser  
 210 215 220  
 Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Ala  
  
 225 230 235 240  
 Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp Leu Gln His  
 245 250 255  
 His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His Val Val Gln  
 260 265 270

Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser Glu Trp Ser  
 275 280 285  
 Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser Pro Pro Ala  
 290 295 300  
 Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr Asn Lys Asp  
 305 310 315 320  
 Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr Ser Leu Pro  
 325 330 335  
 Val Gln Asp Ser Ser Ser Val Pro Leu Pro Gly Ser Gly Ser Asp Glu  
 340 345 350  
 Gly Gly Glu Asp Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
 355 360 365  
 Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 370 375 380  
 Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 385 390 395 400  
 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
 405 410 415  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 420 425 430  
 Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 435 440 445  
 Gln Asp Trp Leu Ser Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys  
 450 455 460  
 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Asn Ala Thr Gly Gln  
 465 470 475 480  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met  
 485 490 495  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 500 505 510  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

515                      520                      525  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 530                      535                      540  
 Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val  
  
 545                      550                      555                      560  
 Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 565                      570                      575  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Arg Lys Gly Gly Lys Arg Gly  
 580                      585                      590  
 Ser Gly Ser Arg Lys Gly Pro Pro Ala Ala Leu Thr Leu Pro Arg Val  
 595                      600                      605  
 Gln Cys Arg Ala Ser Arg Tyr Pro Ile Ala Val Asp Cys Ser Trp Thr  
  
 610                      615                      620  
 Leu Pro Pro Ala Pro Asn Ser Thr Ser Pro Val Ser Phe Ile Ala Thr  
 625                      630                      635                      640  
 Tyr Arg Leu Gly Met Ala Ala Arg Gly His Ser Trp Pro Cys Leu Gln  
 645                      650                      655  
 Gln Thr Pro Thr Ser Thr Ser Cys Thr Ile Thr Asp Val Gln Leu Phe  
 660                      665                      670  
 Ser Met Ala Pro Tyr Val Leu Asn Val Thr Ala Val His Pro Trp Gly  
  
 675                      680                      685  
 Ser Ser Ser Ser Phe Val Pro Phe Ile Thr Glu His Ile Ile Lys Pro  
 690                      695                      700  
 Asp Pro Pro Glu Gly Val Arg Leu Ser Pro Leu Ala Glu Arg Gln Leu  
 705                      710                      715                      720  
 Gln Val Gln Trp Glu Pro Pro Gly Ser Trp Pro Phe Pro Glu Ile Phe  
 725                      730                      735  
 Ser Leu Lys Tyr Trp Ile Arg Tyr Lys Arg Gln Gly Ala Ala Arg Phe  
  
 740                      745                      750  
 His Arg Val Gly Pro Ile Glu Ala Thr Ser Phe Ile Leu Arg Ala Val  
 755                      760                      765

Arg Pro Arg Ala Arg Tyr Tyr Val Gln Val Ala Ala Gln Asp Leu Thr  
 770 775 780  
 Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Asp Trp Ser Leu Pro Ala Thr Ala Thr Met  
 785 790 795 800  
 Ser Leu Gly Lys

<210> 24

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> LALA

<222> (19)..(20)

<223> L234A and L235A

<220><221> M252Y

<222> (37)..(37)

<220><221> S254T

<222> (39)..(39)

<220><221> T256E

<222> (41)..(41)

<220><221> T-Y

<222> (151)..(151)

<223> Knob mutation

<220><221> T-Y

<222> (192)..(192)

<223> Knob mutation

<400> 24

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 20 25 30  
 Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
225 230

<210> 25  
<211> 232  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Polypeptide  
<220><221> LALA  
<222> (19)..(20)  
<223> L234A and L235A

<220><221> M252Y

<222> (37)..(37)

<220><221> S254T

<222> (39)..(39)

<220><221> T256E

<222> (41)..(41)

<220><221> Y-T

<222> (151)..(151)

<223> Hole Mutation

<220><221> Y-T

<222> (192)..(192)

<223> Hole Mutation

<400> 25

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

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

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

225                      230  
 <210> 26  
 <211> 213  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 26

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |
| Tyr | Met | Leu | Lys | Gly | Lys | Leu | Gln | Tyr | Glu | Leu | Gln | Tyr | Arg | Asn | Arg |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Gly | Asp | Pro | Trp | Ala | Val | Ser | Pro | Arg | Arg | Lys | Leu | Ile | Ser | Val | Asp |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Ser | Arg | Ser | Val | Ser | Leu | Leu | Pro | Leu | Glu | Phe | Arg | Lys | Asp | Ser | Ser |
| 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |
| Tyr | Glu | Leu | Gln | Val | Arg | Ala | Gly | Pro | Met | Pro | Gly | Ser | Ser | Tyr | Gln |
| 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |

Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser

195 200 205

Glu Glu Leu Lys Glu  
210

&lt;210&gt; 27

<211> 240

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 27

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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

<210> 28

<211> 659

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 28

Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys  
1 5 10 15

Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp  
20 25 30

Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu  
35 40 45

His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met  
50 55 60

Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr  
 65 70 75 80  
 Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala  
 85 90 95

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

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

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

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser

305                      310                      315                      320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
                          325                      330                      335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
                          340                      345                      350  
  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
                          355                      360                      365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
                          370                      375                      380  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385                      390                      395                      400  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
                          405                      410                      415  
  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
                          420                      425                      430  
 Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
                          435                      440                      445  
 Ser Leu Gly Lys Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser Gly Ser Arg Asn  
                          450                      455                      460  
 Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His  
 465                      470                      475                      480  
  
 Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg  
                          485                      490                      495  
 Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu  
                          500                      505                      510  
 Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu  
                          515                      520                      525  
 Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe  
                          530                      535                      540  
  
 Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met  
 545                      550                      555                      560

Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val  
565 570 575  
Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln  
580 585 590  
Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln  
595 600 605

Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu  
610 615 620  
Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His  
625 630 635 640  
Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu  
645 650 655  
Asn Ala Ser

<210> 29

<211> 698

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 29

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  
 Gly Ser Gly Ser Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser Lys Tyr Gly Pro  
 245 250 255  
  
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 260 265 270  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 275 280 285  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
 290 295 300  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 305 310 315 320  
  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 325 330 335  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser Gly Lys Glu Tyr Lys

340                      345                      350  
 Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
 355                      360                      365  
 Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 370                      375                      380  
  
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 385                      390                      395                      400  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 405                      410                      415  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 420                      425                      430  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 435                      440                      445  
  
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu  
 450                      455                      460  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Arg  
 465                      470                      475                      480  
 Lys Gly Gly Lys Arg Gly Ser Gly Ser Arg Lys Gly Pro Pro Ala Ala  
 485                      490                      495  
 Leu Thr Leu Pro Arg Val Gln Cys Arg Ala Ser Arg Tyr Pro Ile Ala  
 500                      505                      510  
  
 Val Asp Cys Ser Trp Thr Leu Pro Pro Ala Pro Asn Ser Thr Ser Pro  
 515                      520                      525  
 Val Ser Phe Ile Ala Thr Tyr Arg Leu Gly Met Ala Ala Arg Gly His  
 530                      535                      540  
 Ser Trp Pro Cys Leu Gln Gln Thr Pro Thr Ser Thr Ser Cys Thr Ile  
 545                      550                      555                      560  
 Thr Asp Val Gln Leu Phe Ser Met Ala Pro Tyr Val Leu Asn Val Thr  
 565                      570                      575  
  
 Ala Val His Pro Trp Gly Ser Ser Ser Ser Phe Val Pro Phe Ile Thr  
 580                      585                      590

Glu His Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Glu Gly Val Arg Leu Ser Pro  
595 600 605

Leu Ala Glu Arg Gln Leu Gln Val Gln Trp Glu Pro Pro Gly Ser Trp  
610 615 620

Pro Phe Pro Glu Ile Phe Ser Leu Lys Tyr Trp Ile Arg Tyr Lys Arg  
625 630 635 640

Gln Gly Ala Ala Arg Phe His Arg Val Gly Pro Ile Glu Ala Thr Ser  
645 650 655

Phe Ile Leu Arg Ala Val Arg Pro Arg Ala Arg Tyr Tyr Val Gln Val  
660 665 670

Ala Ala Gln Asp Leu Thr Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Asp Trp Ser Leu  
675 680 685

Pro Ala Thr Ala Thr Met Ser Leu Gly Lys  
690 695

<210> 30

<211> 228

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 30

Glu Met Gly Thr Ala Asp Leu Gly Pro Ser Ser Val Pro Thr Pro Thr  
1 5 10 15

Asn Val Thr Ile Glu Ser Tyr Asn Met Asn Pro Ile Val Tyr Trp Glu  
20 25 30

Tyr Gln Ile Met Pro Gln Val Pro Val Phe Thr Val Glu Val Lys Asn  
35 40 45

Tyr Gly Val Lys Asn Ser Glu Trp Ile Asp Ala Cys Ile Asn Ile Ser  
50 55 60

His His Tyr Cys Asn Ile Ser Asp His Val Gly Asp Pro Ser Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Trp Val Arg Val Lys Ala Arg Val Gly Gln Lys Glu Ser Ala Tyr  
85 90 95

Ala Lys Ser Glu Glu Phe Ala Val Cys Arg Asp Gly Lys Ile Gly Pro  
100 105 110  
Pro Lys Leu Asp Ile Arg Lys Glu Glu Lys Gln Ile Met Ile Asp Ile  
115 120 125  
Phe His Pro Ser Val Phe Val Asn Gly Asp Glu Gln Glu Val Asp Tyr  
130 135 140  
Asp Pro Glu Thr Thr Cys Tyr Ile Arg Val Tyr Asn Val Tyr Val Arg  
145 150 155 160  
Met Asn Gly Ser Glu Ile Gln Tyr Lys Ile Leu Thr Gln Lys Glu Asp  
165 170 175  
Asp Cys Asp Glu Ile Gln Cys Gln Leu Ala Ile Pro Val Ser Ser Leu  
180 185 190  
Asn Ser Gln Tyr Cys Val Ser Ala Glu Gly Val Leu His Val Trp Gly  
195 200 205  
Val Thr Thr Glu Lys Ser Lys Glu Val Cys Ile Thr Ile Phe Asn Ser  
210 215 220  
Ser Ile Lys Gly  
225  
<210> 31  
<211> 220  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Polypeptide  
<400> 31  
Ser Gln Leu Pro Ala Pro Gln His Pro Lys Ile Arg Leu Tyr Asn Ala  
1 5 10 15  
Glu Gln Val Leu Ser Trp Glu Pro Val Ala Leu Ser Asn Ser Thr Arg  
20 25 30  
Pro Val Val Tyr Gln Val Gln Phe Lys Tyr Thr Asp Ser Lys Trp Phe  
35 40 45  
Thr Ala Asp Ile Met Ser Ile Gly Val Asn Cys Thr Gln Ile Thr Ala  
50 55 60

Thr Glu Cys Asp Phe Thr Ala Ala Ser Pro Ser Ala Gly Phe Pro Met

65 70 75 80

Asp Phe Asn Val Thr Leu Arg Leu Arg Ala Glu Leu Gly Ala Leu His

85 90 95

Ser Ala Trp Val Thr Met Pro Trp Phe Gln His Tyr Arg Asn Val Thr

100 105 110

Val Gly Pro Pro Glu Asn Ile Glu Val Thr Pro Gly Glu Gly Ser Leu

115 120 125

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

130 135 140

Phe Phe Cys Tyr Tyr Val His Tyr Trp Glu Lys Gly Gly Ile Gln Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ser Arg Val Tyr Cys Leu Gln Val Gln Ala Gln Leu Leu Trp Asn

180 185 190

Lys Ser Asn Ile Phe Arg Val Gly His Leu Ser Asn Ile Ser Cys Tyr

195 200 205

Glu Thr Met Ala Asp Ala Ser Thr Glu Leu Gln Gln

210 215 220

<210> 32

<211> 674

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 32

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

1 5 10 15

Asn Val Thr Ile Glu Ser Tyr Asn Met Asn Pro Ile Val Tyr Trp Glu

20 25 30

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

35 40 45  
 Tyr Gly Val Lys Asn Ser Glu Trp Ile Asp Ala Cys Ile Asn Ile Ser  
 50 55 60  
 His His Tyr Cys Asn Ile Ser Asp His Val Gly Asp Pro Ser Asn Ser  
 65 70 75 80  
 Leu Trp Val Arg Val Lys Ala Arg Val Gly Gln Lys Glu Ser Ala Tyr  
 85 90 95  
  
 Ala Lys Ser Glu Glu Phe Ala Val Cys Arg Asp Gly Lys Ile Gly Pro  
 100 105 110  
 Pro Lys Leu Asp Ile Arg Lys Glu Glu Lys Gln Ile Met Ile Asp Ile  
 115 120 125  
 Phe His Pro Ser Val Phe Val Asn Gly Asp Glu Gln Glu Val Asp Tyr  
 130 135 140  
 Asp Pro Glu Thr Thr Cys Tyr Ile Arg Val Tyr Asn Val Tyr Val Arg  
 145 150 155 160  
  
 Met Asn Gly Ser Glu Ile Gln Tyr Lys Ile Leu Thr Gln Lys Glu Asp  
 165 170 175  
 Asp Cys Asp Glu Ile Gln Cys Gln Leu Ala Ile Pro Val Ser Ser Leu  
 180 185 190  
 Asn Ser Gln Tyr Cys Val Ser Ala Glu Gly Val Leu His Val Trp Gly  
 195 200 205  
 Val Thr Thr Glu Lys Ser Lys Glu Val Cys Ile Thr Ile Phe Asn Ser  
 210 215 220  
  
 Ser Ile Lys Gly Gly Ser Gly Ser Arg Lys Gly Gly Lys Arg Gly Ser  
 225 230 235 240  
 Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly  
 245 250 255  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met  
 260 265 270  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln  
 275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 290 295 300  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr  
 305 310 315 320  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser Gly  
 325 330 335  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile  
 340 345 350  
  
 Glu Lys Thr Ile Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 370 375 380  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 385 390 395 400  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415  
  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val  
 420 425 430  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu  
 435 440 445  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460  
 Leu Gly Lys Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser Gly Ser Arg Asn Leu  
 465 470 475 480  
  
 Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser  
 485 490 495  
 Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln  
 500 505 510  
 Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp  
 515 520 525  
 Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu

530

535

540

Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile

545

550

555

560

Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala

565

570

575

Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu

580

585

590

Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile

595

600

605

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

610

615

620

Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu

625

630

635

640

Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala

645

650

655

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

660

665

670

Ala Ser

<210> 33

<211> 678

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 33

Ser Gln Leu Pro Ala Pro Gln His Pro Lys Ile Arg Leu Tyr Asn Ala

1

5

10

15

Glu Gln Val Leu Ser Trp Glu Pro Val Ala Leu Ser Asn Ser Thr Arg

20

25

30

Pro Val Val Tyr Gln Val Gln Phe Lys Tyr Thr Asp Ser Lys Trp Phe

35

40

45

Thr Ala Asp Ile Met Ser Ile Gly Val Asn Cys Thr Gln Ile Thr Ala  
 50 55 60  
 Thr Glu Cys Asp Phe Thr Ala Ala Ser Pro Ser Ala Gly Phe Pro Met  
 65 70 75 80  
 Asp Phe Asn Val Thr Leu Arg Leu Arg Ala Glu Leu Gly Ala Leu His  
 85 90 95  
 Ser Ala Trp Val Thr Met Pro Trp Phe Gln His Tyr Arg Asn Val Thr  
 100 105 110  
  
 Val Gly Pro Pro Glu Asn Ile Glu Val Thr Pro Gly Glu Gly Ser Leu  
 115 120 125  
 Ile Ile Arg Phe Ser Ser Pro Phe Asp Ile Ala Asp Thr Ser Thr Ala  
 130 135 140  
 Phe Phe Cys Tyr Tyr Val His Tyr Trp Glu Lys Gly Gly Ile Gln Gln  
 145 150 155 160  
 Val Lys Gly Pro Phe Arg Ser Asn Ser Ile Ser Leu Asp Asn Leu Lys  
 165 170 175  
  
 Pro Ser Arg Val Tyr Cys Leu Gln Val Gln Ala Gln Leu Leu Trp Asn  
 180 185 190  
 Lys Ser Asn Ile Phe Arg Val Gly His Leu Ser Asn Ile Ser Cys Tyr  
 195 200 205  
 Glu Thr Met Ala Asp Ala Ser Thr Glu Leu Gln Gln Gly Ser Gly Ser  
 210 215 220  
 Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro  
 225 230 235 240  
  
 Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 245 250 255  
 Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 260 265 270  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
 275 280 285  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 290 |     |     |     | 295 |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     | 315 |     |     |     | 320 |     |     |     |
| Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Ser | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser |
| 325 |     |     |     | 330 |     |     |     | 335 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Lys | Gly | Leu | Pro | Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Asn | Ala | Thr |
| 340 |     |     |     | 345 |     |     |     | 350 |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu |
| 355 |     |     |     | 360 |     |     |     | 365 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe |
| 370 |     |     |     | 375 |     |     |     | 380 |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu |
| 385 |     |     |     | 390 |     |     |     | 395 |     |     |     | 400 |     |     |     |
| Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe |
| 405 |     |     |     | 410 |     |     |     | 415 |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Leu | Tyr | Ser | Arg | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly |
| 420 |     |     |     | 425 |     |     |     | 430 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Leu | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr |
| 435 |     |     |     | 440 |     |     |     | 445 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Leu | Gly | Lys | Arg | Lys | Gly | Gly | Lys |
| 450 |     |     |     | 455 |     |     |     | 460 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Gly | Ser | Gly | Ser | Arg | Lys | Gly | Pro | Pro | Ala | Ala | Leu | Thr | Leu | Pro |
| 465 |     |     |     | 470 |     |     |     | 475 |     |     |     | 480 |     |     |     |
| Arg | Val | Gln | Cys | Arg | Ala | Ser | Arg | Tyr | Pro | Ile | Ala | Val | Asp | Cys | Ser |
| 485 |     |     |     | 490 |     |     |     | 495 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Trp | Thr | Leu | Pro | Pro | Ala | Pro | Asn | Ser | Thr | Ser | Pro | Val | Ser | Phe | Ile |
| 500 |     |     |     | 505 |     |     |     | 510 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala | Thr | Tyr | Arg | Leu | Gly | Met | Ala | Ala | Arg | Gly | His | Ser | Trp | Pro | Cys |
| 515 |     |     |     | 520 |     |     |     | 525 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Gln | Gln | Thr | Pro | Thr | Ser | Thr | Ser | Cys | Thr | Ile | Thr | Asp | Val | Gln |
| 530 |     |     |     | 535 |     |     |     | 540 |     |     |     |     |     |     |     |

Leu Phe Ser Met Ala Pro Tyr Val Leu Asn Val Thr Ala Val His Pro  
545 550 555 560

Trp Gly Ser Ser Ser Ser Phe Val Pro Phe Ile Thr Glu His Ile Ile  
565 570 575

Lys Pro Asp Pro Pro Glu Gly Val Arg Leu Ser Pro Leu Ala Glu Arg  
580 585 590

Gln Leu Gln Val Gln Trp Glu Pro Pro Gly Ser Trp Pro Phe Pro Glu  
595 600 605

Ile Phe Ser Leu Lys Tyr Trp Ile Arg Tyr Lys Arg Gln Gly Ala Ala  
610 615 620

Arg Phe His Arg Val Gly Pro Ile Glu Ala Thr Ser Phe Ile Leu Arg  
625 630 635 640

Ala Val Arg Pro Arg Ala Arg Tyr Tyr Val Gln Val Ala Ala Gln Asp  
645 650 655

Leu Thr Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Asp Trp Ser Leu Pro Ala Thr Ala  
660 665 670

Thr Met Ser Leu Gly Lys  
675

<210> 34

<211> 792

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 34

Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg Gly Val Leu  
1 5 10 15

Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro Gly Val Glu  
20 25 30

Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys Pro Ala Ala  
35 40 45

Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg Leu Leu Leu

50                      55                      60  
 Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala  
 65                      70                      75                      80  
 Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu  
                     85                      90                      95  
 Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Val  
                     100                      105                      110  
 Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr Lys Ala Val  
  
                     115                      120                      125  
 Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp Phe Gln Glu  
                     130                      135                      140  
 Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys Gln Leu Ala  
 145                      150                      155                      160  
 Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met Cys Val Ala  
                     165                      170                      175  
 Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe Gln Gly Cys  
  
                     180                      185                      190  
 Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val Thr Ala Val  
                     195                      200                      205  
 Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp Pro His Ser  
                     210                      215                      220  
 Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Ala  
 225                      230                      235                      240  
 Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp Leu Gln His  
  
                     245                      250                      255  
 His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His Val Val Gln  
                     260                      265                      270  
 Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser Glu Trp Ser  
                     275                      280                      285  
 Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser Pro Pro Ala  
                     290                      295                      300

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

305 310 315 320

Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr Ser Leu Pro

325 330 335

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

340 345 350

Gly Gly Lys Arg Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

355 360 365

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

370 375 380

Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

385 390 395 400

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

405 410 415

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

420 425 430

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

435 440 445

Gln Asp Trp Leu Ser Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys

450 455 460

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Asn Ala Thr Gly Gln

465 470 475 480

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

485 490 495

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

500 505 510

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

515 520 525

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

530 535 540

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val

545                      550                      555                      560  
 Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
  
                     565                      570                      575  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly  
                     580                      585                      590  
 Ser Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe  
                     595                      600                      605  
 Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met  
                     610                      615                      620  
 Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu  
  
 625                      630                      635                      640  
 Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu  
                     645                      650                      655  
 Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser  
                     660                      665                      670  
 Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys  
                     675                      680                      685  
 Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu  
  
 690                      695                      700  
 Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met  
 705                      710                      715                      720  
 Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile  
                     725                      730                      735  
 Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln  
                     740                      745                      750  
 Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu  
  
                     755                      760                      765  
 Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg  
                     770                      775                      780  
 Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser  
 785                      790

<210> 35

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 35

Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser Pro Glu Ser Pro Val Val  
1 5 10 15

Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys Val Leu Lys Glu Lys Cys  
20 25 30

Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr Ile Val Trp Lys Thr Asn  
35 40 45

His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr Ile Ile Asn Arg Thr Ala  
50 55 60

Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser Leu Asn Ile Gln Leu Thr  
65 70 75 80

Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu Gln Asn Val Tyr Gly Ile  
85 90 95

Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys Pro Lys Asn Leu Ser Cys  
100 105 110

Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys Glu Trp Asp Gly Gly Arg  
115 120 125

Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu Lys Ser Glu Trp Ala Thr  
130 135 140

His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg Asp Thr Pro Thr Ser Cys  
145 150 155 160

Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val Asn Ile Glu Val Trp Val  
165 170 175

Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr Ser Asp His Ile Asn Phe  
180 185 190

Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro Pro His Asn Leu Ser Val

195                                      200                                      205  
 Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu Lys Leu Thr Trp Thr Asn  
 210                                      215                                      220  
 Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile Pro Pro Glu Asp Thr Ala  
 245                                      250                                      255  
 Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp Leu Lys Pro Phe Thr Glu  
 260                                      265                                      270  
  
 Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu Asp Gly Lys Gly Tyr Trp  
 275                                      280                                      285  
 Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile Thr Tyr Glu Asp Arg Pro  
 290                                      295                                      300  
 Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile Asp Pro Ser His Thr Gln  
 305                                      310                                      315                                      320  
 Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys Thr Leu Pro Pro Phe Glu  
 325                                      330                                      335  
  
 Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val Thr Leu Thr Arg Trp Lys  
 340                                      345                                      350  
 Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala Thr Lys Leu Thr Val Asn  
 355                                      360                                      365  
 Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu Thr Val Arg Asn Leu Val  
 370                                      375                                      380  
 Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile Pro Ala Cys Asp Phe Gln  
 385                                      390                                      395                                      400  
  
 Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala Phe Pro Lys Asp Asn Met  
 405                                      410                                      415  
 Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu Ser Val Lys Lys Tyr Ile  
 420                                      425                                      430  
 Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala Pro Cys Ile Thr Asp Trp  
 435                                      440                                      445

Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr Tyr Leu Arg Gly Asn Leu  
450 455 460

Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val Thr Pro Val Tyr Ala Asp  
465 470 475 480

Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala Tyr Leu Lys Gln Ala Pro  
485 490 495

Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys Lys Val Gly Lys Asn Glu  
500 505 510

Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val Asp Val Gln Asn Gly Phe  
515 520 525

Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr Ile Ile Gly Asn Glu Thr  
530 535 540

Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu Tyr Thr Leu Ser Ser Leu  
545 550 555 560

Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met Ala Ala Tyr Thr Asp Glu  
565 570 575

Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe Thr Thr Pro Lys Phe Ala  
580 585 590

Gln Gly Glu Ile Glu  
595

<210> 36

<211> 698

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 36

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  
  
 Gly Ser Gly Ser Arg Lys Gly Gly Lys Arg Gly Ser Lys Tyr Gly Pro  
 245                                      250                                      255  
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 260                                      265                                      270  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 275                                      280                                      285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
290 295 300

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
325 330 335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser Gly Lys Glu Tyr Lys  
340 345 350

Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
355 360 365

Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
370 375 380

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
435 440 445

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu  
450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Asp  
465 470 475 480

Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser Gly Ser Arg Lys Gly Pro Pro Ala Ala  
485 490 495

Leu Thr Leu Pro Arg Val Gln Cys Arg Ala Ser Arg Tyr Pro Ile Ala  
500 505 510

Val Asp Cys Ser Trp Thr Leu Pro Pro Ala Pro Asn Ser Thr Ser Pro  
515 520 525

Val Ser Phe Ile Ala Thr Tyr Arg Leu Gly Met Ala Ala Arg Gly His

530 535 540  
 Ser Trp Pro Cys Leu Gln Gln Thr Pro Thr Ser Thr Ser Cys Thr Ile  
 545 550 555 560

Thr Asp Val Gln Leu Phe Ser Met Ala Pro Tyr Val Leu Asn Val Thr  
 565 570 575  
 Ala Val His Pro Trp Gly Ser Ser Ser Ser Phe Val Pro Phe Ile Thr  
 580 585 590  
 Glu His Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Glu Gly Val Arg Leu Ser Pro  
 595 600 605  
 Leu Ala Glu Arg Gln Leu Gln Val Gln Trp Glu Pro Pro Gly Ser Trp  
 610 615 620

Pro Phe Pro Glu Ile Phe Ser Leu Lys Tyr Trp Ile Arg Tyr Lys Arg  
 625 630 635 640  
 Gln Gly Ala Ala Arg Phe His Arg Val Gly Pro Ile Glu Ala Thr Ser  
 645 650 655  
 Phe Ile Leu Arg Ala Val Arg Pro Arg Ala Arg Tyr Tyr Val Gln Val  
 660 665 670  
 Ala Ala Gln Asp Leu Thr Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Asp Trp Ser Leu  
 675 680 685

Pro Ala Thr Ala Thr Met Ser Leu Gly Lys  
 690 695

<210> 37

<211> 659

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 37

Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys  
 1 5 10 15  
 Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp  
 20 25 30

Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu

35 40 45

His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met

50 55 60

Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr

65 70 75 80

Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala

85 90 95

Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val Thr Phe Ser

100 105 110

Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp Pro Ala Phe

115 120 125

Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg Asn Arg

130 135 140

Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp

145 150 155 160

Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser

165 170 175

Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln

180 185 190

Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser

195 200 205

Glu Glu Leu Lys Glu Gly Ser Gly Ser Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly

210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

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

275                      280                      285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
  
 290                      295                      300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser  
 305                      310                      315                      320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
 325                      330                      335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340                      345                      350  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
  
 355                      360                      365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 370                      375                      380  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385                      390                      395                      400  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
 405                      410                      415  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
  
 420                      425                      430  
 Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435                      440                      445  
 Ser Leu Gly Lys Arg Lys Gly Gly Lys Arg Gly Ser Gly Ser Arg Asn  
 450                      455                      460  
 Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His  
 465                      470                      475                      480  
 Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg  
  
 485                      490                      495  
 Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu  
 500                      505                      510  
 Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu  
 515                      520                      525

Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe  
530 535 540

Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met

545 550 555 560

Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val

565 570 575

Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln

580 585 590

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

595 600 605

Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu

610 615 620

Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His

625 630 635 640

Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu

645 650 655

Asn Ala Ser

<210> 38

<211> 674

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 38

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

1 5 10 15

Asn Val Thr Ile Glu Ser Tyr Asn Met Asn Pro Ile Val Tyr Trp Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Val Lys Asn Ser Glu Trp Ile Asp Ala Cys Ile Asn Ile Ser

50 55 60

His His Tyr Cys Asn Ile Ser Asp His Val Gly Asp Pro Ser Asn Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Glu Glu Phe Ala Val Cys Arg Asp Gly Lys Ile Gly Pro

100 105 110

Pro Lys Leu Asp Ile Arg Lys Glu Glu Lys Gln Ile Met Ile Asp Ile

115 120 125

Phe His Pro Ser Val Phe Val Asn Gly Asp Glu Gln Glu Val Asp Tyr

130 135 140

Asp Pro Glu Thr Thr Cys Tyr Ile Arg Val Tyr Asn Val Tyr Val Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Asp Cys Asp Glu Ile Gln Cys Gln Leu Ala Ile Pro Val Ser Ser Leu

180 185 190

Asn Ser Gln Tyr Cys Val Ser Ala Glu Gly Val Leu His Val Trp Gly

195 200 205

Val Thr Thr Glu Lys Ser Lys Glu Val Cys Ile Thr Ile Phe Asn Ser

210 215 220

Ser Ile Lys Gly Gly Ser Gly Ser Asp Glu Gly Gly Glu Asp Gly Ser

225 230 235 240

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met

260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

275 280 285

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

290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

305                      310                      315                      320  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Ser Gly  
  
                     325                      330                      335  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile  
                     340                      345                      350  
 Glu Lys Thr Ile Ser Asn Ala Thr Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
                     355                      360                      365  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
                     370                      375                      380  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
  
 385                      390                      395                      400  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
                     405                      410                      415  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val  
                     420                      425                      430  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu  
                     435                      440                      445  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
  
                     450                      455                      460  
 Leu Gly Lys Arg Lys Gly Gly Lys Arg Gly Ser Gly Ser Arg Asn Leu  
 465                      470                      475                      480  
 Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser  
                     485                      490                      495  
 Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln  
                     500                      505                      510  
 Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp  
  
                     515                      520                      525  
 Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu  
                     530                      535                      540  
 Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile  
 545                      550                      555                      560

Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala  
565 570 575

Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu

580 585 590

Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile

595 600 605

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

610 615 620

Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu

625 630 635 640

Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala

645 650 655

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

660 665 670

Ala Ser

<210> 39

<211> 678

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 39

Ser Gln Leu Pro Ala Pro Gln His Pro Lys Ile Arg Leu Tyr Asn Ala

1 5 10 15

Glu Gln Val Leu Ser Trp Glu Pro Val Ala Leu Ser Asn Ser Thr Arg

20 25 30

Pro Val Val Tyr Gln Val Gln Phe Lys Tyr Thr Asp Ser Lys Trp Phe

35 40 45

Thr Ala Asp Ile Met Ser Ile Gly Val Asn Cys Thr Gln Ile Thr Ala

50 55 60

Thr Glu Cys Asp Phe Thr Ala Ala Ser Pro Ser Ala Gly Phe Pro Met

65 70 75 80

Asp Phe Asn Val Thr Leu Arg Leu Arg Ala Glu Leu Gly Ala Leu His

85 90 95

Ser Ala Trp Val Thr Met Pro Trp Phe Gln His Tyr Arg Asn Val Thr

100 105 110

Val Gly Pro Pro Glu Asn Ile Glu Val Thr Pro Gly Glu Gly Ser Leu

115 120 125

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

130 135 140

Phe Phe Cys Tyr Tyr Val His Tyr Trp Glu Lys Gly Gly Ile Gln Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ser Arg Val Tyr Cys Leu Gln Val Gln Ala Gln Leu Leu Trp Asn

180 185 190

Lys Ser Asn Ile Phe Arg Val Gly His Leu Ser Asn Ile Ser Cys Tyr

195 200 205

Glu Thr Met Ala Asp Ala Ser Thr Glu Leu Gln Gln Gly Ser Gly Ser

210 215 220

Arg Lys Gly Gly Lys Arg Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Ser Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325                      330                      335  
 Ser Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Asn Ala Thr  
  
 340                      345                      350  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu  
 355                      360                      365  
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 370                      375                      380  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 385                      390                      395                      400  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
  
 405                      410                      415  
 Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly  
 420                      425                      430  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 435                      440                      445  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Asp Glu Gly Gly Glu  
 450                      455                      460  
 Asp Gly Ser Gly Ser Arg Lys Gly Pro Pro Ala Ala Leu Thr Leu Pro  
  
 465                      470                      475                      480  
 Arg Val Gln Cys Arg Ala Ser Arg Tyr Pro Ile Ala Val Asp Cys Ser  
 485                      490                      495  
 Trp Thr Leu Pro Pro Ala Pro Asn Ser Thr Ser Pro Val Ser Phe Ile  
 500                      505                      510  
 Ala Thr Tyr Arg Leu Gly Met Ala Ala Arg Gly His Ser Trp Pro Cys  
 515                      520                      525  
 Leu Gln Gln Thr Pro Thr Ser Thr Ser Cys Thr Ile Thr Asp Val Gln  
  
 530                      535                      540  
 Leu Phe Ser Met Ala Pro Tyr Val Leu Asn Val Thr Ala Val His Pro  
 545                      550                      555                      560  
 Trp Gly Ser Ser Ser Ser Phe Val Pro Phe Ile Thr Glu His Ile Ile  
 565                      570                      575

Lys Pro Asp Pro Pro Glu Gly Val Arg Leu Ser Pro Leu Ala Glu Arg

580

585

590

Gln Leu Gln Val Gln Trp Glu Pro Pro Gly Ser Trp Pro Phe Pro Glu

595

600

605

Ile Phe Ser Leu Lys Tyr Trp Ile Arg Tyr Lys Arg Gln Gly Ala Ala

610

615

620

Arg Phe His Arg Val Gly Pro Ile Glu Ala Thr Ser Phe Ile Leu Arg

625

630

635

640

Ala Val Arg Pro Arg Ala Arg Tyr Tyr Val Gln Val Ala Ala Gln Asp

645

650

655

Leu Thr Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Asp Trp Ser Leu Pro Ala Thr Ala

660

665

670

Thr Met Ser Leu Gly Lys

675