



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0129423
(43) 공개일자 2023년09월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/54 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/5428 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7022767
(22) 출원일자(국제) 2021년12월08일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/062485
(87) 국제공개번호 WO 2022/125712
국제공개일자 2022년06월16일
- (30) 우선권주장
63/123,387 2020년12월09일 미국(US)
63/169,604 2021년04월01일 미국(US)

- (71) 출원인
애셔 바이오테라퓨틱스, 인크.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코
게이트웨이 블러바드 650 스위트 100
- (72) 발명자
영, 익 앤디
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 블러바드 650 스위트 100 애셔 바이오테라퓨틱스, 인크. 내
- 리우, 데이비드
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 블러바드 650 스위트 100 애셔 바이오테라퓨틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 80 항

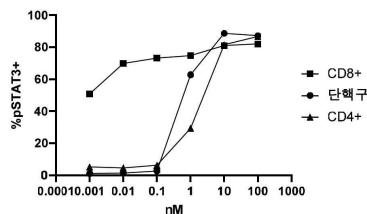
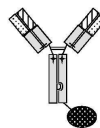
(54) 발명의 명칭 면역 세포 기능 조절을 위한 항원 결합 분자와 돌연변이인터루킨-10 폴리펩티드의 융합

(57) 요약

돌연변이 인터루킨-10 폴리펩티드, 및 돌연변이 인터루킨-10 폴리펩티드 및 항원 결합 분자를 포함하는 융합 폴리펩티드가 본원에서 제공된다. 본 개시내용은 면역 세포를 본 개시내용의 융합 폴리펩티드와 접촉시킴으로써 면역 세포 기능을 조절하는 방법을 제공한다. 또한, 본 개시내용은 개시된 융합 분자를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 및 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 융합 분자의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도를 추가로 제공한다.

대표도 - 도10c

xhCD8b-IL10mono_RBenh2
(형식 F)



(52) CPC특허분류

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2812 (2013.01)

C07K 16/2815 (2013.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

(72) 발명자

그리어, 르네

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 블러바드650 스위트 100 애셔 바이오테라퓨틱스, 인크. 내

응우옌, 헨리

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 블러바드650 스위트 100 애셔 바이오테라퓨틱스, 인크. 내

찬, 신디 라오

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 블러바드650 스위트 100 애셔 바이오테라퓨틱스, 인크. 내

친, 서먼 마이클

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 블러바드650 스위트 100 애셔 바이오테라퓨틱스, 인크. 내

메스코, 폴

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 블러바드650 스위트 100 애셔 바이오테라퓨틱스, 인크. 내

니, 아이린

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 블러바드650 스위트 100 애셔 바이오테라퓨틱스, 인크. 내

쥬레틱, 이바나

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 블러바드650 스위트 100 애셔 바이오테라퓨틱스, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

돌연변이 IL-10 폴리펩티드로서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18, N21, M22, R24, D25, D28, S31, R32, D55, M68, I69, L73, E74, M77, P78, Q79, E81, N82, K88, A89, H90, N92, S93, G95, E96, N97, K99, T100, L101, L103, R104, R107, R110 및 F111.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18, D28, N92, K99, 및 L103.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18F, N18L, N18Y, D28Q, D28R, N92F, N92H, N92I, N92K, N92L, N92R, N92S, N92T, N92V, N92Y, K99N, L103N, 및 L103Q.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 증가된 결합 친화도를 나타내는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 50% 이상 증가된 결합 친화도를 나타내는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 150% 이상 증가된 결합 친화도를 나타내는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 하나 이상의 추가 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: P20, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, D41, L43, D44, N45, L46, K49, I87, V91, L94, L98, K138, S141, E142, D144, N148, E151, 및 I158.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 하나 이상의 추가 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치

(들)에 있는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: R24, R27, K34, Q38, D44, I87, K138, E142, D144, N148, 및 E151.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34R, K34Q, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38H, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38N, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, D44A, D44E, D44S, D44V, D44G, D44H, D44I, D44K, D44P, D44L, D44N, D44F, D44T, D44R, D44Q, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148G, N148P, N148S, N148D, N148T, N148K, N148V, N148I, N148E, N148F, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148P, N148D, N148I, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 87-89, 188-201, 및 310-318로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 12

돌연변이 IL-10 폴리펩티드로서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 P20, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, D41, L43, D44, N45, L46, K49, I87, V91, L94, L98, K138, S141, E142, D144, N148, E151, 및 I158.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: R24, R27, K34, Q38, D44, I87, K138, E142, D144, N148, 및 E151.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34R, K34Q, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38H, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38N, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, D44A, D44E, D44S, D44V, D44G, D44H, D44I, D44K, D44P, D44L, D44N, D44F, D44T, D44R, D44Q, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148G, N148P, N148S, N148D, N148T, N148K, N148V, N148I, N148E, N148F, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, I87A, K138A,

E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148P, N148D, N148I, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y.

청구항 16

제7항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 50% 이상 감소된 결합 친화도를 나타내는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 150% 이상 감소된 결합 친화도를 나타내는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 2배 이상 감소된 결합 친화도를 나타내는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 10배 이상 감소된 결합 친화도를 나타내는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 위치 R107에서 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 아미노산 치환을 추가로 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1에 따라 넘버링된 R107A 돌연변이를 추가로 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 422-428로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 이량체인 돌연변이 IL-10 폴리

펩티드.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 동중이량체인 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 이종이량체인 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 단량체인 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 잔기 C114, E115, N116, K117, S118, K119, 또는 A120 바로 다음에 1 내지 15개 아미노산의 펩티드 삽입을 갖는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 위치 N92에서 아미노산 치환을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N92I를 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N92F, N92H, N92K, N92L, N92R, N92S, N92T, N92V, 또는 N92Y를 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 아미노산 치환 N18I, K99N 및 F111L 중 하나 이상을 추가로 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 위치(들) R24, R27, Q38, I87, K138, E142, D144, 및/또는 E151에서 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 87-89, 188-201, 310-318, 및 422-428로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 및 T 세포 상의 항원에 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 융합 단백질.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 융합 단백질은 단백질보다 T 세포를 선택적으로 자극하는 융합 단백질.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 항원 결합 분자는 CD8에 결합하는 융합 단백질.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 항원 결합 분자는 CD8ab, CD8a, 또는 CD8aa에 결합하는 융합 단백질.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 항원 결합 분자는 CD8b 및/또는 CD8ab에 결합하는 융합 단백질.

청구항 40

제37항에 있어서, 상기 항원 결합 분자는 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 경쇄 가변 (VL) 도메인을 포함하고; 여기서:

(a) VH 도메인은 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(b) VH 도메인은 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(c) VH 도메인은 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(d) VH 도메인은 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(e) VH 도메인은 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(f) VH 도메인은 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(g) VH 도메인은 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(h) VH 도메인은 서열 번호 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 178의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(i) VH 도메인은 X_1X_2AIS 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1 은 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G이고,

여기서 X_2 는 Y, L, H, 또는 F임 (서열 번호 259), $X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFX_{11}G$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 G 또는 H이고, X_2 는 I 또는 F이고, X_3 는 I, N, 또는 M이고, X_4 는 G, N, H, S, R, I, 또는 A이고, X_5 는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y이고, X_6 는 A, D, 또는 G이고, X_7 은 T, E, K, V, Q, 또는 A이고, X_8 은 A 또는 T이고, X_9 은 N 또는 K이고, X_{10} 은 A 또는 N이고, X_{11} 은 Q 또는 T임 (서열 번호 260), 및 $X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1 은 D 또는 A이고, X_2 는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F이고, X_3 는 A, L, P, 또는 Y이고, X_4 는 I 또는 L이고, X_5 는 R, A, Q, 또는 S이고, X_6 은 A 또는 D이고, 그리고 X_7 은 D, E, A, 또는 S임 (서열 번호 261);을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 $X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 여기서 X_1 은 R 또는 G이고, X_2 는 A 또는 T이고, X_3 는 Q 또는 E이고, X_4 는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q이고, X_5 는 Y 또는 S이고, X_6 는 A 또는 V임 (서열 번호 262), $GX_1X_2X_3LX_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 여기서 X_1 은 A 또는 S이고, X_2 는 T, S, E, Q, 또는 D이고, X_3 는 N, R, A, E, 또는 H이고, X_4 는 Q 또는 A이고, X_5 는 S 또는 D임 (서열 번호 263), 및 $QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3, 여기서 X_1 은 S, N, D, Q, A, 또는 E이고, X_2 는 T, I, 또는 S이고, X_3 는 Y, L, 또는 F이고, X_4 는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y이고, X_5 는 A, T, R, S, K, 또는 Y임 (서열 번호 264);을 포함하거나;

(j) VH 도메인은 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(k) VH 도메인은 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(l) VH 도메인은 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(m) VH 도메인은 X_1YX_2MS 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1 은 S, D, E, A, 또는 Q이고 X_2 는 A, G, 또는 T임 (서열 번호 268), $DIX_1X_2X_3GX_4X_5TX_6YADSVKG$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 T, N, S, Q, E, H, R, 또는 A이고, X_2 는 Y, W, F, 또는 H이고, X_3 는 A, S, Q, E, 또는 T이고, X_4 는 G 또는 E이고, X_5 는 S 또는 I이고, X_6 는 A 또는 G임 (서열 번호 269), 및 $X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1 은 S 또는 A이고, X_2 는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R이고, X_3 는 A, N, S, 또는 G이고, X_4 는 A, V, R, E, 또는 S이고, X_5 는 D 또는 S이고, X_6 는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L이고, X_7 은 L, F, 또는 M이고, X_8 은 I, Y, 또는 V임 (서열 번호 270);을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(n) VH 도메인은 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나; 또는

(o) VH 도메인은 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 융합 단백질.

청구항 41

제37항에 있어서, 상기 항원 결합 분자는 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 경쇄 가변 (VL) 도메인을 포함하고; 여기서:

(a) VH 도메인은 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(b) VH 도메인은 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(c) VH 도메인은 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(d) VH 도메인은 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(e) VH 도메인은 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(f) VH 도메인은 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(g) VH 도메인은 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(h) VH 도메인은 서열 번호 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(i) VH 도메인은 $GX_1X_2FX_3X_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1 은 G, Y, S, 또는 A이고, X_2 는 T, S, G, R, N, 또는 H이고, X_3 는 S, T, R, H, Y, G, 또는 P이고, X_4 는 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G이고, X_5 는 Y, L, H, 또는 F임 (서열 번호 265), $X_1PX_2X_3X_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 I, N, 또는 M이고, X_2 는 G, N, H, S, R, I, 또는 A이고, X_3 는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y이고, X_4 는 A, D, 또는 G이고, X_5 는 T, E, K, V, Q, 또는 A임 (서열 번호 266), 및 $X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1 은 D 또는 A이고, X_2 는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F이고, X_3 는 A, L, P, 또는 Y이고, X_4 는 I 또는 L이고, X_5 는 R, A, Q, 또는 S이고, X_6 는 A 또는 D이고, 그리고 X_7 은 D, E, A, 또는 S임 (서열 번호 267);을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 $X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 여기서 X_1 은 R 또는 G이고, X_2 는 A 또는 T이고, X_3 는 Q 또는 E이고, X_4 는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q이고, X_5 는 Y 또는 S이고, X_6 는 A 또는

V_H (서열 번호 262), GX₁X₂X₃LX₄X₅의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 여기서 X₁은 A 또는 S이고, X₂는 T, S, E, Q, 또는 D이고, X₃는 N, R, A, E, 또는 H이고, X₄는 Q 또는 A이고, X₅는 S 또는 D임 (서열 번호 263), 및 QX₁X₂X₃X₄X₅PWT의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3, 여기서 X₁은 S, N, D, Q, A, 또는 E이고, X₂는 T, I, 또는 S이고, X₃는 Y, L, 또는 F이고, X₄는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y이고, X₅는 A, T, R, S, K, 또는 Y임 (서열 번호 264);을 포함하거나;

(j) V_H 도메인은 서열 번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 V_L 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(k) V_H 도메인은 서열 번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 V_L 도메인은 서열 번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(l) V_H 도메인은 서열 번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 V_L 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(m) V_H 도메인은 GFTFX₁X₂Y의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X₁은 S, D, E, Q, S, 또는 A이고 X₂는 S, D, E, A, 또는 Q임 (서열 번호 271), X₁X₂X₃GX₄X₅의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X₁은 T, N, S, Q, E, H, R 또는 A이고, X₂는 Y, W, F, 또는 H이고, X₃는 A, S, Q, E, 또는 T이고, X₄는 G 또는 E이고, X₅는 S 또는 I임 (서열 번호 272), 및 X₁X₂X₃YX₄WX₅AX₆DX₈의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X₁은 S 또는 A이고, X₂는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R이고, X₃는 A, N, S, 또는 G이고, X₄는 A, V, R, E, 또는 S이고, X₅는 D 또는 S이고, X₆는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L이고, X₇은 L, F, 또는 M이고, X₈은 I, Y, 또는 V임 (서열 번호 273);을 포함하며, 여기서 V_L 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나;

(n) V_H 도메인은 서열 번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 V_L 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나; 또는

(o) V_H 도메인은 서열 번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 V_L 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 융합 단백질.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 여기서:

(a) V_H 도메인은 서열 번호 62의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 V_L 도메인은 서열 번호 63의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) V_H 도메인은 서열 번호 64의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 V_L 도메인은 서열 번호 65의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) V_H 도메인은 서열 번호 66의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산

서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 67의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(d) VH 도메인은 서열 번호 68의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 69의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(e) VH 도메인은 서열 번호 70의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 71의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(f) VH 도메인은 서열 번호 72의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 73의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(g) VH 도메인은 서열 번호 245의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 246의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(h) VH 도메인은 서열 번호 251의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 252의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(i) VH 도메인은 서열 번호 253의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 254의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(j) VH 도메인은 서열 번호 247의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 248의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(k) VH 도메인은 서열 번호 249의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 250의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(l) VH 도메인은 서열 번호 255의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 256의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(m) VH 도메인은 서열 번호 257의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 258의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(n) VH 도메인은 서열 번호 58의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 59의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

(o) VH 도메인은 서열 번호 185의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 186의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 43

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 항원 결합 분자는 CD4에 결합하는 융합 단백질.

청구항 44

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 항원 결합 분자는 PD-1에 결합하는 융합 단백질.

청구항 45

제35항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T 세포는 인간 T 세포인 융합 단백질.

청구항 46

제35항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질은 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 이량체를 포함하고, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나는 항원 결합 분자에 융합되는 융합 단백질.

청구항 47

제35항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질은 2개의 폴리펩티드를 포함하며, 각각 항원 결합 부위를 포함하고, 여기서 하나의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드가 각각의 폴리펩티드에 융합되는 융합 단백질.

청구항 48

제35항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질은 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 항원 결합 분자에 융합되는 융합 단백질.

청구항 49

제35항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 직접적으로 또는 링커를 통해 항원 결합 분자에 융합되는 융합 단백질.

청구항 50

제35항 내지 제45항 및 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 분자가 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 중쇄 폴리펩티드:

VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]

및 N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 경쇄 폴리펩티드:

VL-CL [II]

를 포함하고,

식 중 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이고, VH/VL은 항원 결합 부위를 형성하는 것인, 융합 단백질.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 2개의 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합되는 융합 단백질.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 첫 번째의 N-말단은 2개의 CH3 도메인 중 첫 번째의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합되고, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 두 번째의 N-말단은 2개의 CH3 도메인 중 두 번째의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합되는 융합 단백질.

청구항 53

제50항에 있어서, 상기 융합 단백질은 하나의 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드의 N-말단은 2개의 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합되는 융합 단백질.

청구항 54

제35항 내지 제45항 및 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 분자는 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]

에 따른 구조를 포함하는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드:

VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I],

N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 항체 경쇄 폴리펩티드:

VL-CL [II],

및 N-말단에서 C-말단으로 식 [III]에 따른 구조를 포함하는 제2 항체 중쇄 폴리펩티드

힌지-CH2-CH3 [III]

을 포함하고,

여기서 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이고, VH/VL은 항원 결합 부위를 형성하는 것인, 융합 단백질.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해, 다음 중 하나에 융합되는 융합 단백질: 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단 또는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 첫 번째의 N-말단은 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합되고, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 두 번째의 N-말단은 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합되는 융합 단백질.

청구항 57

제54항에 있어서, 상기 융합 단백질은 하나의 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해, 다음 중 하나에 융합되는 융합 단백질: 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단 또는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단.

청구항 58

제50항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 중쇄 폴리펩티드 중 하나 또는 둘 다는 다음 아미노산 치환을 포함하는 융합 단백질: EU 인덱스에 따라 넘버링되는 L234A, L235A, 및 G237A.

청구항 59

제50항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 Fc 도메인 중 첫 번째는 EU 인덱스에 따라 넘버링되는 아미노산 치환 Y349C 및 T366W를 포함하고, 2개의 Fc 도메인 중 두 번째는 아미노산 치환 S354C, T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 융합 단백질.

청구항 60

제50항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커는 서열 (GGGS)_xGn (서열 번호 74), (GGGGS)_xGn (서열 번호 75), (GGGGGS)_xGn (서열 번호 76), S(GGGS)_xGn (서열 번호 386), S(GGGGS)_xGn (서열 번호 387), 또는 S(GGGGGGS)_xGn (서열 번호 388)을 포함하고, 여기서 x=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고, 여기서 n=0, 1, 2 또는 3인 융합 단백질.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 링커는 서열 GGGGSGGGSGGGGS (서열 번호 79) 또는 SGGGGSGGGSGGGGS (서열 번호 77)인 융합 단백질.

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 141의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 142의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 143의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 141의 아미노산 서열을 포함하거나;

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 141의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 142의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 144의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 141의 아미노산 서열을 포함하거나;

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 145의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 146의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 147의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 145의 아미노산 서열을 포함하거나;

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 145의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 146의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 148의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 145의 아미노산 서열을 포함하거나;

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 149의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 150의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 151의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 149의 아미노산 서열을 포함하거나;

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 149의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 150의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 152의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 149의 아미노산 서열을 포함하거나;

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 153의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 154의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 155의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 153의 아미노산 서열을 포함하거나;

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 153의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 154의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 156의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 153의 아미노산 서열을 포함하거나;

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 157의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 158의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 159의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 157의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 157의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 158의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 160의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 157의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 암호화하는 하나 이상의 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 64

제63항의 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 하나 이상의 벡터.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 벡터(들)은 발현 벡터(들)인 하나 이상의 벡터.

청구항 66

제62항의 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드 또는 제64항 또는 제65항의 하나 이상의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 67

돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 생산하는 방법으로서, 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 생산에

적합한 조건 하에서 제66항의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 숙주 세포로부터 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 회수하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 69

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 70

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질.

청구항 71

유효량의 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질 또는 제69항의 조성물을 암에 걸린 개체에 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, T 세포 요법, 암 백신, 화학요법제, IL-2 폴리펩티드, 또는 면역 체크포인트 억제제 (ICI)를 개체에 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 ICI는 PD-1, PD-L1, 또는 CTLA-4의 저해제인 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, 상기 T 세포 요법은 키메라 항원 수용체 (CAR)-기반 T 세포 요법, 중앙 침윤 림프구 (TIL)-기반 요법, 또는 형질도입된 TCR을 포함하는 T 세포를 사용한 요법을 포함하는 방법.

청구항 75

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질로서, 상기 방법은 유효량의 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 암에 걸린 개체에 투여하는 것을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질.

청구항 76

유효량의 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질 또는 제69항의 조성물을 감염 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 감염 치료 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 감염이 바이러스 감염인 방법.

청구항 78

암 또는 만성 감염을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 용도.

청구항 79

생체 외에서 하나 이상의 T 세포를 유효량의 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질 또는 제69항의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 생체 외에서 T 세포를 확장시키는 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 하나 이상의 T 세포는 중앙 침윤 림프구 (TIL)인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 12월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 63/123,387 및 2021년 4월 1일에 출원된 63/169,604의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0003] ASCII 텍스트 파일에 대한 서열 목록의 제출

[0004] ASCII 텍스트 파일에 대한 다음 제출물의 내용은 전체가 참조로 본원에 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독 가능 형식 (CRF) (파일 이름: 182842000540SEQLIST.TXT, 기록 날짜: 2021년 12월 8일, 크기: 565,560 바이트)

[0005] 분야

[0006] 본 개시내용은 돌연변이 인터루킨-10 폴리펩티드, 및 돌연변이 인터루킨-10 폴리펩티드 및 항원 결합 분자를 포함하는 융합 폴리펩티드를 제공한다. 본 개시내용은 면역 세포를 본 개시내용의 융합 폴리펩티드와 접촉시킴으로써 면역 세포 기능을 조절하는 방법을 제공한다. 또한, 본 개시내용은 개시된 융합 분자를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 및 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 융합 분자의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도를 추가로 제공한다.

배경 기술

[0007] 인터루킨-10 (IL-10)은 많은 면역 세포 부분집합을 조절하는 사이토카인이며, 그 중 일부는 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, B 세포, T 세포, NK 세포, 및 기타를 포함한다. IL-10은 2개의 서브유닛, IL-10에 특이적이고 주로 면역 세포에서 발현되는 IL-10RA, 및 다른 사이토카인과 공유되고 더 광범위하게 발현되는 IL-10RB로 이루어진 이종이량체 수용체 (IL-10 수용체, IL-10R)에 결합한다. IL-10의 수용체에 대한 결합은 림프구에서 많은 유전자의 전사를 조절하는 STAT3 전사 인자 (pSTAT3)의 인산화를 촉진하는 수용체 관련 야누스 키나제, JAK1, 및 티로신 키나제, TYK2의 인산화를 유도한다.

[0008] IL-10 신호전달은 표적 세포에 따라 다양한 효과를 유도한다 (Geginat et al, Cytokine Growth Factor Rev. 2016 Aug;30:87-93에서 검토). IL-10은 대식세포 및 수지상 세포와 같은 항원 제시 세포에 대한 결합이 전염증성 사이토카인의 생성 및 T 세포를 자극하는 능력을 억제하기 때문에 면역 억제 사이토카인으로 간주된다. 예를 들어, IL-10/IL-10R 경로에 유전적 결함이 있는 마우스 및 환자는 자발적으로 대장염이 발생하며, 이는 IL-10이 장 면역 세포의 항상성을 촉진하고 자가면역을 예방하는 데 필요함을 시사한다. 그러나, IL-10은 또한 B 세포의 성장 및 분화 인자로서의 작용을 통해 전신성 홍반성 루푸스와 같은 자가면역 질환의 발병과 관련되어 있다. 또한, IL-10은 CD8+ T 세포 기능을 촉진할 수 있고, IL-10의 이러한 면역 자극 활성 (Chan et al, J Interferon Cytokine Res. 2015 Dec;35(12):948-55; Nizzoli et al, Eur J Immunol. 2016 Jul;46(7):1622-32)은 마우스에서 강력한 항종양 면역 반응을 유도하고 (Mumm et al, Cancer Cell. 2011 Dec 13;20(6):781-96; Emmerich et al, Cancer Res. 2012 Jul 15;72(14):3570-81), 암 환자에서 CD8+ T 세포를 활성화하는 능력과 관련이 있을 수 있다 (Naing et al, Cancer Cell. 2018 Nov 12;34(5):775-791).

[0009] 면역 반응을 조절하는 다발성 효과로 인해, IL-10 사이토카인은 자가 면역과 암 모두에서 치료제로 사용되었다. 그러나, 전임상 모델에서의 강력한 면역 억제 효과에도 불구하고, 크론병, 건선 및 류마티스 관절염에서 IL-10 투여의 임상적 이점은 제한적이었다 (O'Garra A, Immunol Rev. 2008;223:114-131). 유사하게, IL-10의 치료 효과는 여러 진행성 고형 종양에 걸쳐 평가되었으며, 임상적 활성이 입증되었지만 임상적 이점은 소수의 적응증에서 완만하고 가장 유망했다 (Autio et al, Curr Oncol Rep. 2019 Feb 21;21(2):19).

[0010] 이러한 IL-10의 결보기에 모순되는 효과는 주어진 맥락에서 면역 반응을 억제하고 활성화할 수 있는 면역 세포에 대한 IL-10 수용체의 존재로 설명될 수 있다. 예를 들어, 암과 관련하여 IL-10에 의한 대식세포, 수지상 세포 및 조절 T 세포 (Treg)의 자극은 면역 억제를 초래할 수 있으며 IL-10에 의한 CD8+ T 세포의 자극은 면역 활성화를 초래할 수 있다. 이는 IL-10 활성을 특정 면역 세포 하위 집합으로 제한하는 것이 암에서 치료 효과를

높이는 데 도움이 될 수 있음을 시사한다. 또한, IL-10 요법은 특정 환자에게 수혈을 필요로 할 수 있는 중증 빈혈 및 고페리틴혈증과 관련이 있다 (Tilg et al, J Immunol. 2002 Aug 15;169(4):2204-9). IL-10은 활성화된 단핵구 세포에서 페리틴 번역을 직접 자극하는 것으로 나타났으며 (Tilg et al, J Immunol. 2002 Aug 15;169(4):2204-9), 이는 적혈구 생성에 필요한 철의 격리로 이어질 수 있다. 단핵구에서 페리틴 유도 외에도, IL-10은 또한 적혈구 생성을 직접적으로 억제할 수 있다 (Oehler et al, Exp Hematol. 1999 Feb;27(2):217-23; Mullarky et al, Infect Immun. 2007 May;75(5):2630-3).

[0011] CD8⁺ T 세포는 많은 전임상 암 모델에서 IL-10을 비롯한 면역억제제의 효능을 매개하는 것으로 나타났고 (Mumm et al, Cancer Cell. 2011 Dec 13;20(6):781-96; Emmerich et al, Cancer Res. 2012 Jul 15;72(14):3570-81), 그들은 또한 환자의 면역 요법에 대한 반응과 상관관계가 있다 (Sade-Feldman et al, Cell. 2018 Nov 1;175(4):998-1013). CD8⁺ T 세포는 CD8 알파 (CD8a) 동종이량체 및 CD8 알파-CD8 베타 (CD8b) 이종이량체로 세포 표면에서 발견되는 유형 I 막관통 당단백질인 CD8을 발현한다. 알파 베타 CD8⁺ T 세포는 CD8aa 및 CD8ab 이량체 모두를 발현할 수 있는 반면, CD8aa 동종이량체는 또한 낮은 수준이지만, NK, NK T, 및 상피내 T γ δ 세포와 같은 일부 선천성 림프구에서 발현될 수 있다 (Baume et al, Cell Immunol. 1990 Dec;131(2):352-65; Kadivar et al, J Immunol 2016; 197:4584-4592; Mayassi & Jabri, Mucosal Immunology 11, 1281-1289, 2018). CD8 이량체는 표적 세포에서 주요 조직 적합성 (MHC) 클래스 I 분자와 상호작용하고 이 상호작용은 CD8⁺ T 세포 활성화 동안 TCR이 MHC와 밀접하게 결합하도록 유지한다. CD8a의 세포질 꼬리는 T 세포 활성화 동안 TCR 다운스트림에서 신호 전달을 개시하는 T 세포 키나제 (Lck)에 대한 결합 부위를 포함하고 있는 반면, CD8b MHC 클래스 I에 대한 CD8 결합의 결합력을 증가시키고 CD8/MHC/TCR 상호작용의 특이성에 영향을 미치는 것으로 생각된다 (Bosselut et al, Immunity. 2000 Apr;12(4):409-18).

[0012] 전임상 암 모델 및 암 환자에서 효능과 관련이 있는 CD8⁺ T 세포를 비롯한 T 세포에 대한 활성을 높이고 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 및 Treg를 포함하는 IL-10의 독성 및 바람직하지 않은 영향과 관련이 있는 다른 세포에 대한 활성을 감소시켜 IL-10의 독성을 줄이고 효능을 향상시킬 필요가 있다.

[0013] 특허 출원, 특허 간행물, 및 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호를 포함하여 여기에 인용된 모든 참고문헌은 마치 각각의 개별 참고문헌이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함된 것으로 표시된 것처럼 전체가 참조로 본원에 포함된다.

발명의 내용

[0014] IL-10RB에 대한 결합 친화도를 향상시키고/시키거나, IL-10RA에 대한 결합 친화도를 감소시키고/시키거나, 헤파린에 대한 결합을 감소시키는 치환을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드가 본원에서 제공된다. 이러한 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 함유하는 융합 단백질이 본원에서 추가로 제공된다. 본 개시내용은 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 관심있는 세포 유형에 특이적으로 표적화하는 능력과 같은 특정 융합 단백질과 관련된 상당한 이점을 입증한다. 예를 들어, 특정 융합 단백질은 단핵구보다 CD8⁺ T 세포를 우선적으로 활성화하는 것으로 본원에서 입증되었다.

[0015] 일부 양태에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드가 본원에서 제공되며, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 도 1a에 도시된 야생형 성숙 IL-10의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 도 1b에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. IL-10RA에 대한 친화도 감소는 도 2 및 도 3에 도시된 바와 같이, 본 개시내용의 야생형 IL-10 폴리펩티드의 서열에 아미노산 치환을 도입하여 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 생성함으로써 얻어진다. 본 개시내용의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 도 1a에 도시되고 하기 군으로부터 선택된 야생형 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다: P20, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, D41, L43, D44, N45, L46, K49, I87, V91, L94, L98, K138, S141, E142, D144, N148, E151, 및 I158. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 도 1b에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 50% 이상, 150% 이상, 2배 이상, 또는 10배 이상 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: R24, R27, K34, Q38, D44, I87, K138, E142, D144, N148, 및 E151. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34R, K34Q, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38H, Q38I, Q38L,

Q38R, Q38K, Q38N, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, D44A, D44E, D44S, D44V, D44G, D44H, D44I, D44K, D44P, D44L, D44N, D44F, D44T, D44R, D44Q, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148G, N148P, N148S, N148D, N148T, N148K, N148V, N148I, N148E, N148F, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148P, N148D, N148I, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 87-89, 188-201, 및 310-318로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 표 4A, 표 8, 표 11, 또는 표 13에 도시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0016]

다른 구현예에서, 본 개시내용의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 또한: i) 도 1c에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 증가된 결합 친화도를 나타낼 수 있고; ii) 도 1a에 도시되고 하기 군으로부터 선택된 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 가질 수 있다: N18, N21, M22, R24, D25, D28, S31, R32, D55, M68, I69, L73, E74, M77, P78, Q79, E81, N82, K88, A89, H90, N92, S93, G95, E96, N97, K99, T100, L101, L103, R104, R107, R110 및 F111. 또 다른 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 도 1c에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 150% 이상 증가된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18, D28, N92, K99, 및 L103. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18F, N18L, N18Y, D28Q, D28R, N92F, N92H, N92I, N92K, N92L, N92R, N92S, N92T, N92V, N92Y, K99N, L103N, 및 L103Q.

[0017]

일부 양태에서, 예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 도 1c에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 증가된 결합 친화도를 나타내는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드가 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1에 따른 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: N18, N21, M22, R24, D25, D28, S31, R32, D55, M68, I69, L73, E74, M77, P78, Q79, E81, N82, K88, A89, H90, N92, S93, G95, E96, N97, K99, T100, L101, L103, R104, R107, R110 및 F111. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18, D28, N92, K99, 및 L103. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18F, N18L, N18Y, D28Q, D28R, N92F, N92H, N92I, N92K, N92L, N92R, N92S, N92T, N92V, N92Y, K99N, L103N, 및 L103Q. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하거나 도 1c에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 50% 이상, 100% 이상, 또는 150% 이상 증가된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 도 1a에 도시된 야생형 성숙 IL-10의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 사열을 포함하고, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하거나 도 1b에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1에 따른 야생형 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함하고, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: P20, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, D41, L43, D44, N45, L46, K49, I87, V91, L94, L98, K138, S141, E142, D144, N148, E151, 및 I158. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: R24, R27, K34, Q38, D44, I87, K138, E142, D144, N148, 및 E151. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34R, K34Q, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38H, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38N, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, D44A, D44E, D44S, D44V, D44G, D44H, D44I,

D44K, D44P, D44L, D44N, D44F, D44T, D44R, D44Q, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148G, N148P, N148S, N148D, N148T, N148K, N148V, N148I, N148E, N148F, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148P, N148D, N148I, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하거나 도 1b에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 50% 이상, 100% 이상, 150% 이상, 2배 이상, 또는 10배 이상 감소된 결합 친화도를 나타낸다.

[0018]

일부 양태에서, 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환이 있는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 아미노산, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드가 본원에서 제공되고, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: N18, N21, M22, R24, D25, D28, S31, R32, D55, M68, I69, L73, E74, M77, P78, Q79, E81, N82, K88, A89, H90, N92, S93, G95, E96, N97, K99, T100, L101, L103, R104, R107, R110 및 F111. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18, D28, N92, K99, 및 L103. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18F, N18L, N18Y, D28Q, D28R, N92F, N92H, N92I, N92K, N92L, N92R, N92S, N92T, N92V, N92Y, K99N, L103N, 및 L103Q. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 증가된 결합 친화도를 나타낸다 (예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도를 비교한 것과 같이). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 50% 이상, 100% 이상, 또는 150% 이상 증가된 결합 친화도를 나타낸다 (예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도를 비교한 것과 같이). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 하나 이상의 추가 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 P20, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, D41, L43, D44, N45, L46, K49, I87, V91, L94, L98, K138, S141, E142, D144, N148, E151, 및 I158. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 하나 이상의 추가 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34R, K34Q, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38H, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38N, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, D44A, D44E, D44S, D44V, D44G, D44H, D44I, D44K, D44P, D44L, D44N, D44F, D44T, D44R, D44Q, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148G, N148P, N148S, N148D, N148T, N148K, N148V, N148I, N148E, N148F, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148P, N148D, N148I, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N,

E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다 (예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대한 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 50% 이상, 100% 이상, 150% 이상, 2배 이상, 또는 10배 이상 감소된 결합 친화도를 나타낸다 (예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대한 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여). 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 증가된 결합 친화도를 유도하는)을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 4개 초과 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른, (예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 감소된 결합 친화도를 유도하는) 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 4개 초과 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 증가된 결합 친화도와 관련된 하나 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 1개 또는 2개의 아미노산 치환) 및 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 감소된 결합 친화도와 관련된 하나 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 1개 또는 2개의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0019] 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 R24, 예를 들어, R24A에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 R27, 예를 들어, R27A에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 K34, 예를 들어, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34R, K34Q, K34V, 또는 K34Y에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해, 위치 Q38 예를 들어, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38H, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38N, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, 또는 Q38Y에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 D44, 예를 들어, D44A, D44E, D44S, D44V, D44G, D44H, D44I, D44K, D44P, D44L, D44N, D44F, D44T, D44R, 또는 D44Q에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 I87, 예를 들어, I87A에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 K138, 예를 들어, K138A에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 E142, 예를 들어, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, 또는 E142Y에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 D144, 예를 들어, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, 또는 D144Y에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 N148, 예를 들어, N148G, N148P, N148S, N148D, N148T, N148K, N148V, N148I, N148E, 또는 N148F에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 E151, 예를 들어, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 또는 E151Y에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 N18, 예를 들어, N18F, N18L, 또는 N18Y에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 D28, 예를 들어, D28Q 또는 D28R에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 N92, 예를 들어, N92F, N92H, N92I, N92K, N92L, N92R, N92S, N92T, N92V, 또는 N92Y에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 K99, 예를 들어, K99N에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 위치 L103, 예를 들어, L103N 또는 L103Q에서 아미노산 치환을 포함한다.

[0020] 일부 양태에서, 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 아미노산, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열

을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드가 본원에서 제공되고, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 P20, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, D41, L43, D44, N45, L46, K49, I87, V91, L94, L98, K138, S141, E142, D144, N148, E151, 및 I158. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 R24, R27, K34, Q38, D44, I87, K138, E142, D144, N148, 및 E151. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34R, K34Q, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38H, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38N, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, D44A, D44E, D44S, D44V, D44G, D44H, D44I, D44K, D44P, D44L, D44N, D44F, D44T, D44R, D44Q, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148G, N148P, N148S, N148D, N148T, N148K, N148V, N148I, N148E, N148F, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: R24A, R27A, K34A, K34D, K34E, K34S, K34P, K34G, K34T, K34H, K34L, K34N, K34F, K34V, K34Y, Q38A, Q38D, Q38P, Q38G, Q38I, Q38L, Q38R, Q38K, Q38F, Q38T, Q38E, Q38S, Q38V, Q38Y, I87A, K138A, E142A, E142G, E142N, E142L, E142F, E142I, E142V, E142K, E142R, E142P, E142Q, E142T, E142S, E142Y, D144A, D144E, D144G, D144H, D144R, D144I, D144K, D144N, D144Q, D144P, D144S, D144L, D144T, D144V, D144Y, N148P, N148D, N148I, E151A, E151G, E151H, E151I, E151N, E151F, E151L, E151V, E151R, E151K, E151P, E151Q, E151S, E151T, 및 E151Y. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: E151A 및 K138A, E151A 및 D144A, E151A 및 R27A, Q38A 및 R27A, R24A 및 Q38A, R24A 및 E151A, Q38A 및 E142A, E138A 및 E142A, R27A 및 K138A, R24A 및 K138A, 및 R24A 및 R27A. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다 (예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대한 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 50% 이상, 100% 이상, 150% 이상, 2배 이상, 또는 10배 이상 감소된 결합 친화도를 나타낸다 (예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RA 폴리펩티드에 대한 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 하나 이상의 추가 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18, N21, M22, R24, D25, D28, S31, R32, D55, M68, I69, L73, E74, M77, P78, Q79, E81, N82, K88, A89, H90, N92, S93, G95, E96, N97, K99, T100, L101, L103, R104, R107, R110 및 F111. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 위치(들)에 있다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18, D28, N92, K99, 및 L103. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 서열 번호 1에 따라 넘버링된 N18F, N18L, N18Y, D28Q, D28R, N92F, N92H, N92I, N92K, N92L, N92R, N92S, N92T, N92V, N92Y, K99N, L103N, 및 L103Q. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 증가된 결합 친화도를 나타낸다 (예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대한 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 50% 이상, 100% 이상, 또는 150% 이상 증가된 결합 친화도를 나타낸다 (예를 들어, 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10RB 폴리펩티드에 대한 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도와 비교하여). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 87-89, 188-201, 및 310-318로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0021] 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 위치 R107에서 서열 번호 1의 아미노산 서열에 비해 아미노산 치환을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1에 따라 넘버링된 R107A 돌연변이를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 422-428로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 11에 나타난 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 87-89, 188-201, 310-318, 및 422-428로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0022] 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 이량체, 예를 들어, 동종이량체 또는 이종이량체이다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 단량체로서 접합 및 발현을 가능하게 하기 위해 N116과 K117 사이에 아미노산 또는 펩티드 삽입 (예를 들어, 도 1d에 도시된 바와 같음)을 포함하는 단량체이다. 일부 구현예에서, 삽입은 1-15개의 아미노산 길이이다. 일부 구현예에서, 삽입은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 아미노산 길이이다. 특정 구현예에서, 삽입은 6개 아미노산 길이이다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 잔기 C114, E115, N116, K117, S118, K119, 또는 A120 바로 다음에 1 내지 15개 아미노산의 아미노산 또는 펩티드 삽입을 갖는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함한다. 삽입의 예는 제한 없이, G, GG, GGG, GGGG (서열 번호 80), GGGSG (서열 번호 81), GGGGG (서열 번호 82), GGGGGG (서열 번호 83), 및 GGGSGG (서열 번호 84)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 187의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드는 도 1b에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 감소된 결합 친화도를 갖고, 하기 군으로부터 선택된 아미노산 치환을 갖는다: P20, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, D41, L43, D44, N45, L46, K49, I87, V91, L94, L98, K138, S141, E142, D144, N148, E151, 및 I158 (또는 하기의 군으로부터 선택됨: R24, R27, K34, Q38, D44, I87, K138, E142, D144, N148, 및 E151), 여기서 아미노산 넘버링은 6개의 링커 삽입이 없는 야생형 IL-10 폴리펩티드에서 상응하는 아미노산을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드는 또한, 도 1c에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 증가된 결합 친화도를 갖고, 하기 군으로부터 선택된 아미노산 치환을 갖는다: N18, N21, M22, R24, D25, D28, S31, R32, D55, M68, I69, L73, E74, M77, P78, Q79, E81, N82, K88, A89, H90, N92, S93, G95, E96, N97, K99, T100, L101, L103, R104, R107, R110 및 F111 (또는 하기의 군으로부터 선택됨: N18, D28, N92, K99, 및 L103). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 위치 N92에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N92I, N92A, N92V, N92L, N92M, N92Y, N92F, N92S, N92T, N92H, 또는 N92Q를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N92F, N92H, N92K, N92L, N92R, N92S, N92T, N92V, 또는 N92Y를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 아미노산 치환 N18I, K99N 및 F111L 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 아미노산 치환 N18I, K99N 및 F111L을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N 및 F111L을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 188의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N 및 F111L을 포함하고 위치(들) R24, R27, Q38, I87, K138, E142, D144, 및/또는 E151에서 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 87-89, 188-201, 310-318, 및 422-428로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0023] 본원에 개시된 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 IL-10R 복합체에 대한 감소된 결합 친화도로 인해 전임상 암 모델에서 IL-10의 유익한 효과를 매개하는 것으로 나타난 CD8+ T 세포를 포함하는 IL-10R-발현 세포를 자극하는 능력이 감소되었다 (Mumm et al, Cancer Cell. 2011 Dec 13;20(6):781-96; Emmerich et al, Cancer Res. 2012 Jul 15;72(14):3570-81). 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 암 및 특정 전염병과 같은 다른 면역 관련 질환의 치료에 더 안전하고 더 효과적인 수 있는 치료제로 바꾸기 위해, 개시된 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 및 CD8+ T 세포에 존재하는 항원, 예를 들어 CD8에 대한 항체와 같은, 항원 결합 분자를 포함하는 융합 단백질이 생성되었다. 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 및 특이적 항원에 결합하는 항체를 포함하는 이러한 융합 단백질은 융합체의 항원 결합 분자에 의해 인식되는 항원에 결합하기 때문에 "표적화된" 융합 단백질이라고도 한다. 이는 임의의 특정 항원에 결합하지 않는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 및 대조군 항체를 포함하는 "표적화되지 않은" 융합 단백질과 구별된다 (즉 IL-10 폴리펩티드와의 Fc 융합 또는 대조군 항체 융합; Poutahidis et al, Carcinogenesis. 2007 Dec;28(12):2614-23).

[0024] 이론에 얽매이지 않고, 도 4a는 CD8+ T 세포 상의 항원에 대한 항원 결합 분자 결합이 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 함유하는 개시된 표적화된 융합 단백질의 맥락에서 돌연변이 IL-10 폴리펩티드에 의해 CD8+ T 세포의 결합 및/또는 자극을 증가시키도록 작동하는지에 대한 일반적인 메커니즘을 묘사한다. 특정 항원 결합 분자는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드에 융합될 때, 융합체의 항원 결합 분자에 대한 항원을 발현하는 세포에서만 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 결합 및/또는 활성을 실질적으로 증가시키는 능력을 가지며, 항원 비발현 세포보다 항원 발현 세포가 우선적으로 활성화를 초래한다. (도 4a). 표적화된 융합 단백질과 달리, 동일한 돌연변이 IL-10

폴리펩티드를 함유하는 비표적화된 융합 단백질은 항원-발현 세포에 우선적으로 결합 및/또는 활성화하지 않는다 (도 4a). 도 4b는 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드에 대한 일반적인 메커니즘을 묘사한다.

[0025] 이론에 얽매이지 않고, 표적화된 융합 단백질에 의한 항원-비발현 세포에 대한 항원-발현의 활성화의 차이 및 표적화된 융합 단백질 및 비표적화된 융합 단백질에 의한 항원-발현 세포의 활성화의 차이는 치료제로서의 표적 융합 단백질의 효과에 중요한 것으로 생각된다. 독성 또는 효능에 대한 바람직하지 않은 효과와 관련된 다른 세포에 비해 CD8+ T 세포와 같이 효능과 관련된 세포에 대해 더 선택적인 융합 단백질은 더 큰 치료 지수를 가질 수 있다.

[0026] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 단백질의 활성화와 비교하여 10배 이상의 효능 또는 50배 이상의 효능으로 CD8+ T 세포를 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 서열 번호 1에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 서열 번호 1의 서열을 포함하고, 여기서 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 서열 번호 1의 위치에 있다: P20, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, D41, L43, D44, N45, L46, K49, I87, V91, L94, L98, K138, S141, E142, D144, N148, E151, 및 I158 (또는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: R24, R27, K34, Q38, D44, I87, K138, E142, D144, N148, 및 E151). 다른 구현예에서, 상기 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 또한 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 서열 번호 1의 하나 이상의 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 함유한다: N18, N21, M22, R24, D25, D28, S31, R32, D55, M68, I69, L73, E74, M77, P78, Q79, E81, N82, K88, A89, H90, N92, S93, G95, E96, N97, K99, T100, L101, L103, R104, R107, R110 및 F111 (또는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: N18, D28, N92, K99, 및 L103).

[0027] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 IL-10 융합 단백질은 항원을 발현하지 않는 IL-10R+ 세포, 예를 들어 단백질보다 항원-발현 IL-10R+ 세포, 예를 들어 CD8+ T 세포를 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 적어도 200배 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 항원-발현 IL-10R+ 세포를 예를 들어, IL-10 돌연변이 폴리펩티드 및 상기 세포에 발현된 임의의 항원에 결합하지 않는 대조군 항체를 포함하는 융합 분자와 비교하여 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 적어도 200배 활성화시킨다. 일부 구현예에서, IL-10 융합 단백질에 의한 상기 세포 활성화는 상기 IL-10 융합 단백질로 처리한 후 상기 세포에서 pSTAT3의 발현을 측정함으로써 결정된다.

[0028] 일부 양태에서, 본원에 개시된 융합 단백질은 IL-10의 CD8+ T 세포와 같은 관심있는 특정 면역 세포 하위 집합에 대한 효과를 감소시킴으로써 IL-10R 복합체를 발현하는 면역 세포에 대한 IL-10의 다발성 효과를 효과의 하위 집합까지 감소시킬 수 있다. 이러한 감소는 종양 항원 특이적 CD8+ T 세포 또는 바이러스 항원 특이적 CD8+ T 세포를 함유하는 T 세포의 하위 집합에 대한 작용을 지시함으로써 치료제로 투여될 때 IL-10 폴리펩티드의 효능을 증가시키고 독성을 감소시킬 수 있으므로 다음을 남긴다: 1) 효능에 기여하지 않을 수 있는 T 세포; 또는 2) IL-10R을 발현하고 독성에 기여하거나 흡수원으로 작용할 수 있는 전신적으로 분포된 골수 세포; 3) 수지상 세포 및 Treg와 같이 효능에 부정적으로 기여할 수 있는 기타 면역 세포.

[0029] 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, T 세포 (예를 들어, CD8+ T 세포)는 인간 T 세포이다. 일부 구현예에서, 단백질/다른 면역 세포는 인간 세포이다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 상기 실시양태 중 임의의 하나에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 및 T 세포 상의 항원에 결합하는 항원 결합 분자, 예를 들어, CD8 (예를 들어, CD8ab, CD8a, 또는 CD8aa; 또는 CD8b 및/또는 CD8ab), CD4, 또는 PD-1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CD8 폴리펩티드, 항원 또는 이량체 (예를 들어, CD8a, CD8b, CD8aa, 및/또는 CD8ab)는 인간 CD8 폴리펩티드, 항원 또는 이량체이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CD4 폴리펩티드, 항원 또는 이량체는 인간 CD4 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 PD-1 폴리펩티드, 항원 또는 이량체는 인간 PD-1 폴리펩티드이다.

[0030] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 경쇄 가변 (VL) 도메인을 포함하는 항원 결합 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번

호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 178의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 X_1X_2 AIS의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1 은 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G이고, 여기서 X_2 는 Y, L, H, 또는 F임 (서열 번호 259), $X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7X_8YX_{10}QKFX_{11}G$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 G 또는 H이고, X_2 는 I 또는 F이고, X_3 는 I, N, 또는 M이고, X_4 는 G, N, H, S, R, I, 또는 A, X_5 는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y이고, X_6 는 A, D, 또는 G이고, X_7 은 T, E, K, V, Q, 또는 A이고, X_8 은 A 또는 T이고, X_9 은 N 또는 K이고, X_{10} 은 A 또는 N이고, 그리고 X_{11} 은 Q 또는 T임 (서열 번호 260), 및 $X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1 은 D 또는 A이고, X_2 는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F이고, X_3 는 A, L, P, 또는 Y이고, X_4 는 I 또는 L이고, X_5 는 R, A, Q, 또는 S이고, X_6 는 A 또는 D이고, 그리고 X_7 은 D, E, A, 또는 S임 (서열 번호 261);을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 $X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 여기서 X_1 은 R 또는 G이고, X_2 는 A 또는 T이고, X_3 는 Q 또는 E이고, X_4 는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q이고, X_5 는 Y 또는 S이고, 그리고 X_6 는 A 또는 V임 (서열 번호 262), $GX_1X_2X_3LX_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 여기서 X_1 은 A 또는 S이고, X_2 는 T, S, E, Q, 또는 D이고, X_3 는 N, R, A, E, 또는 H이고, X_4 는 Q 또는 A이고, 그리고 X_5 는 S 또는 D임 (서열 번호 263), 및 $QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3, 여기서 X_1 은 S, N, D, Q, A, 또는 E이고, X_2 는 T, I, 또는 S이고, X_3 는 Y, L, 또는 F이고, X_4 는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y이고, 그리고 X_5 는 A, T, R, S, K, 또는 Y임 (서열 번호 264);을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 X_1YX_2MS 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1

은 S, D, E, A, 또는 Q이고 X_2 는 A, G, 또는 T임 (서열 번호 268), $DIX_1X_2X_3GX_4X_5TX_6YADSVKG$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 T, N, S, Q, E, H, R, 또는 A이고, X_2 는 Y, W, F, 또는 H이고, X_3 는 A, S, Q, E, 또는 T이고, X_4 는 G 또는 E이고, X_5 는 S 또는 I이고, X_6 는 A 또는 G임 (서열 번호 269), $X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1 은 S 또는 A이고, X_2 는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R이고, X_3 는 A, N, S, 또는 G이고, X_4 는 A, V, R, E, 또는 S이고, X_5 는 D 또는 S이고, X_6 는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L이고, X_7 은 L, F, 또는 M이고, X_8 은 I, Y, 또는 V임 (서열 번호 270);을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 $GX_1X_2FX_3X_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1 은 G, Y, S, 또는 A이고, X_2 는 T, S, G, R, N, 또는 H이고, X_3 는 S, T, R, H, Y, G, 또는 P이고, X_4 는 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G이고, X_5 는 Y, L, H, 또는 F임 (서열 번호 265), $X_1PX_2X_3X_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 I, N, 또는 M이고, X_2 는 G, N, H, S, R, I, 또는 A이고, X_3 는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y이고, X_4 는 A, D, 또는 G이고, X_5 는 T, E, K, V, Q, 또는

는 A임 (서열 번호 266), 및 $X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1 은 D 또는 A이고, X_2 는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F이고, X_3 는 A, L, P, 또는 Y이고, X_4 는 I 또는 L이고, X_5 는 R, A, Q, 또는 S이고, X_6 는 A 또는 D이고, 그리고 X_7 은 D, E, A, 또는 S임 (서열 번호 267);을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 $X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 여기서 X_1 은 R 또는 G이고, X_2 는 A 또는 T이고, X_3 는 Q 또는 E이고, X_4 는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q이고, X_5 는 Y 또는 S이고, X_6 는 A 또는 V임 (서열 번호 262), $GX_1X_2X_3LX_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 여기서 X_1 은 A 또는 S이고, X_2 는 T, S, E, Q, 또는 D이고, X_3 는 N, R, A, E, 또는 H이고, X_4 는 Q 또는 A이고, X_5 는 S 또는 D임 (서열 번호 263), 및 $QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3, 여기서 X_1 은 S, N, D, Q, A, 또는 E이고, X_2 는 T, I, 또는 S이고, X_3 는 Y, L, 또는 F이고, X_4 는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y이고, X_5 는 A, T, R, S, K, 또는 Y임 (서열 번호 264);을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 GFTFX₁X₂Y의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1 은 S, D, E, Q, S, 또는 A이고 X_2 는 S, D, E, A, 또는 Q임 (서열 번호 271), $X_1X_2X_3GX_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 T, N, S, Q, E, H, R 또는 A이고, X_2 는 Y, W, F, 또는 H이고, X_3 는 A, S, Q, E, 또는 T이고, X_4 는 G 또는 E이고, X_5 는 S 또는 I임 (서열 번호 272), 및 $X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1 은 S 또는 A이고, X_2 는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R이고, X_3 는 A, N, S, 또는 G이고, X_4 는 A, V, R, E, 또는 S이고, X_5 는 D 또는 S이고, X_6 는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L이고, X_7 은 L, F, 또는 M이고, X_8 은 I, Y, 또는 V임 (서열 번호 273);을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하며; 여기서 VL 도메인은 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 62의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 63의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 62의 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 63의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 64의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 65의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 64의 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 65의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 66의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 67의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 66의 서열을 포함하며, 여기서 VL 도메인은 서열 번호 67의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번

[illegible]

[0031] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 4개의 폴리펩티드 사슬을 포함하며, 여기서: (1) 제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하고; (2) 제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하고; (3) 제1 폴리펩티드 사슬은 서열

[illegible]

의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 159의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 157의 아미노산 서열을 포함하거나; (24) 제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 157의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 158의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 160의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 157의 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 이량체를 포함하고, 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나는 항원 결합 분자에 융합된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 항원 결합 부위를 각각 포함하는 2개의 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 하나의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드가 각각의 폴리펩티드에 융합된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 항원 결합 분자에 융합된다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 직접적으로 또는 링커를 통해 항원 결합 분자에 융합된다.

[0033] 일부 구현예에서, 항원 결합 분자는 N-말단에서 C-말단까지 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 중쇄 폴리펩티드:

[0034] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]

[0035] 및 N-말단에서 C-말단까지 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 경쇄 폴리펩티드:

[0036] VL-CL [II]

[0037] 를 포함하고,

[0038] 식 중 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이고, VH/VL은 항원 결합 부위를 형성한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해 2개의 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 융합된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 두 개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 첫 번째의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해 두 개의 CH3 도메인 중 첫 번째의 C-말단에 융합되고, 두 개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 두 번째의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해 두 개의 CH3 도메인 중 두 번째의 C-말단에 융합된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 하나의 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드의 N-말단은 2개의 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합된다.

[0039] 일부 구현예에서, 항원 결합 분자는 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드:

[0040] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I],

[0041] N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 항체 경쇄 폴리펩티드:

[0042] VL-CL [II],

[0043] 및 N-말단에서 C-말단으로 식 [III]에 따른 구조를 포함하는 제2 항체 중쇄 폴리펩티드:

[0044] 힌지-CH2-CH3 [III]

[0045] 를 포함하고,

[0046] 식 중 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이고, VH/VL은 항원 결합 부위를 형성한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해 다음 중 하나에 융합된다: 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단 또는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 첫 번째의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해 첫 번째 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 융합되고, 두 개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중

두 번째의 N-말단은 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 하나의 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하고; 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해 다음 중 하나에 융합된다: 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단 또는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단.

[0047] 일부 구현예에서, 항체 중쇄 폴리펩티드 중 하나 또는 둘 모두는 하기 아미노산 치환을 포함한다: EU 인덱스에 따라 넘버링되는 L234A, L235A, 및 G237A. 일부 구현예에서, 2개의 Fc 도메인 중 제1 도메인은 EU 인덱스에 따라 넘버링되는 아미노산 치환 Y349C 및 T366W를 포함하고, 2개의 Fc 도메인 중 제2 도메인은 아미노산 치환 S354C, T366S, L368A 및 Y407V를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열 (GGGS)xGn (서열 번호 74), (GGGS)xGn (서열 번호 75), (GGGGGS)xGn (서열 번호 76), S(GGGS)xGn (서열 번호 386), S(GGGGS)xGn (서열 번호 387), 또는 S(GGGGS)xGn (서열 번호 388)를 포함하고, 여기서 x=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고, 여기서 n=0, 1, 2 또는 3이다. 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGSGGGGS (서열 번호 79), SGGGSGGGSGGGGS (서열 번호 77), 또는 SGGGSGGGSGGGG (서열 번호 78)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 중쇄 폴리펩티드는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다.

[0048] 상기 구현예 중 임의의 하나의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 암호화하는 하나 이상의 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에서 추가로 제공된다. 상기 구현예 중 임의의 하나의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 하나 이상의 벡터가 본원에서 추가로 제공된다. 상기 구현예 중 임의의 하나의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포 (예를 들어, 단리된 및/또는 재조합 숙주 세포)가 본원에서 추가로 제공된다. 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 생산에 적합한 조건 하에서 상기 구현예 중 임의의 하나의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 생산 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 숙주 세포로부터 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 회수하는 것을 추가로 포함한다.

[0049] 상기 구현예 중 임의의 하나의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 또는 융합 단백질 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 본원에서 제공된다.

[0050] 암을 앓는 개체에 상기 구현예 중 임의의 하나에 따른 유효량의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 상기 구현예 중 임의의 하나에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 그의 조성물을 약제로서 사용하기 위한 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 이를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 상기 구현예 중 임의의 하나에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 그의 조성물이 본원에서 추가로 제공된다. 이를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위해 사용하는 상기 구현예 중 임의의 하나에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 그의 조성물이 본원에서 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 개체에 T 세포 요법, 암 백신, 화학요법제, IL-2 폴리펩티드 또는 면역 체크포인트 억제제 (ICI)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, ICI는 PD-1, PD-L1, 또는 CTLA-4의 억제제이다. 일부 구현예에서, T 세포 요법은 키메라 항원 수용체 (CAR)-기반 T 세포 요법, 종양 침윤 림프구 (TIL)-기반 요법, 또는 형질도입된 TCR을 포함하는 T 세포를 사용한 요법을 포함한다.

[0051] 상기 구현예 중 임의의 하나에 따른 유효량의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 그의 조성물을 이 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 감염 (예를 들어, 만성 및/또는 바이러스 감염)을 치료하는 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 약제로서 사용하기 위한 상기 구현예 중 임의의 하나에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 그의 조성물이 본원에서 추가로 제공된다. 이를 필요로 하는 개체에서 감염 (예를 들어, 만성 및/또는 바이러스 감염)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 상기 구현예 중 임의의 하나에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 그의 조성물이 본원에서 추가로 제공된다. 이를 필요로 하는 개체에서 감염 (예를 들어, 만성 및/또는 바이러스 감염)을 치료하기 위한 약제를 제조하는데 사용하기 위한 상기 구현예 중 임의의 하나에 따른 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 그의 조성물이 본원에서 추가로 제공된다.

[0052] 하나 이상의 T 세포 (예를 들어, 생체 외)를 상기 구현예 중 임의의 하나에 따른 유효량의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 그의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 T 세포를 확장시키는 방법이 본원에서 추가로 제공된다 (예를 들어, 생체 외). 일부 구현예에서, 하나 이상의 T 세포는 종양 침윤 림프구 (TIL)이다.

[0053] 본원에 기술된 다양한 구현예의 특성 중 하나, 일부 또는 전부가 조합되어 본 개시내용의 다른 구현예를 형성할 수 있음을 이해해야 한다. 본 개시내용의 이러한 양태 및 다른 양태는 당업자에게 명백해질 것이다. 본 개시내

용의 이러한 구현에 및 다른 구현에는 하기의 상세한 설명에 의해 추가로 설명된다.

도면의 간단한 설명

[0054]

도 1a-1d는 하기 폴리펩티드의 아미노산 서열을 보여준다: 성숙한 IL-10 (**도 1a**; 서열 번호 1), IL-10RA (**도 1b**; 서열 번호 2), IL-10RB (**도 1c**; 서열 번호 3), 및 성숙한 단량체 IL-10 (**도 1d**; 서열 번호 187).

도 2a 및 2b는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드 (**도 2a**; 서열 번호 1) 및 성숙한 단량체 IL-10 (**도 2b**; 서열 번호 187)의 아미노산 서열을 보여준다. "X"는 본 개시내용의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 생성하기 위해 야생형 IL-10 폴리펩티드의 서열에서 또 다른 아미노산으로 치환된 아미노산을 나타낸다.

도 3a 및 3b는 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드 (**도 3a**; 서열 번호 1) 및 성숙한 단량체 IL-10 (**도 3b**; 서열 번호 187)의 아미노산 서열을 보여준다. 흰색 박스는 IL-10RA에 대한 IL-10 친화도를 수정하기 위해 치환된 잔기를 나타내고, 회색 음영 박스는 IL-10RB에 대한 IL-10 친화도를 수정하기 위해 치환된 잔기를 나타낸다. 각 위치에 대해 야생형 잔기 대신에 치환된 아미노산이 표시된다.

도 4a는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드와 CD8 항원 결합 분자의 표적화된 융합 및 돌연변이 IL-10 폴리펩티드와의 비표적 융합이 CD8 항원을 발현하거나 발현하지 않는 세포를 자극하는 작용에 대한 일반적인 메커니즘을 보여준다.

도 4b는 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드와 CD8 항원 결합 분자의 표적화된 융합 및 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드와의 비 표적 융합이 CD8 항원을 발현하거나 발현하지 않는 세포를 자극하는 작용에 대한 일반적인 메커니즘을 보여준다.

도 5a 및 5b는 인간 PBMC (**도 5a**) 및 인간 전혈 (**도 5b**)에서 야생형 IL-10 이량체에 의한 STAT3의 활성화를 나타낸다. STAT3은 CD8+ T 세포 (채워진 사각형) 및 단핵구 (채워진 원)에 대해 나타낸다. STAT3 활성화는 유세포 분석법으로 측정되었다. 인간 PBMC를 사용한 CD8 T 세포 및 단핵구 (CD14+CD3-로 게이팅됨) 모두에서 STAT3 활성화는 전혈을 사용한 것과 매우 유사했다. 단핵구는 CD8+ T 세포보다 IL-10에 더 민감한 것으로 밝혀졌다.

도 6은 일부 구현예에 따라 8개의 상이한 융합 단백질 형식 (형식 A, B, C, D, E, F, G, 및 H)을 도시한다.

도 7a 및 7b는 야생형 IL-10 폴리펩티드 및 마우스 CD8을 표적으로 하는 대조군 항체를 포함하는 형식 A의 융합 단백질 xmCD8a-IL10wt (xmCD8a-IL10wt, **도 7a**) 또는 야생형 IL-10 폴리펩티드 및 인간 CD8을 표적으로 하는 항체를 포함하는 형식 A의 융합 단백질 xhCD8a-IL10wt (**도 7b**)에 의한 인간 CD8+ T 세포 (채워진 사각형) 및 단핵구 (채워진 원)에서 STAT3 활성화를 나타낸다. 항-마우스 CD8 항체, xmCD8a, 및 항-인간 CD8 항체, xhCD8a는 이전에 공개되었다 (각각 2.43 클론 및 OKT8 클론). 항-마우스 CD8 항체 (xmCD8a)는 인간 CD8 T 세포에 결합하지 않으며 비결합 대조군 역할을 한다. 인간 PBMC에서 STAT3 활성화는 유세포 분석법으로 측정되었다. 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 형식 A의 IL-10 융합 단백질, xhCD8a-IL10wt는 단핵구보다 CD8+ T 세포를 우선적으로 활성화시키는 반면, xmCD8a-IL10wt, 대조군 항체를 포함하는 형식 A의 IL-10 융합 단백질은 단핵구를 우선적으로 활성화시킨다.

도 8a 및 8b는 야생형 IL-10 폴리펩티드 및 xmCD8a 항체를 포함하는, 형식 C의 융합 단백질 xmCD8a-IL10wt (**도 8a**), 또는 야생형 IL-10 폴리펩티드 및 xhCD8a 항체를 포함하는, 형식 C의 xhCD8a-IL10wt (**도 8b**)에 의한 인간 CD8+ T 세포 (채워진 사각형) 및 단핵구 (채워진 원)에서 STAT3 활성화를 나타낸다. 높은 농도가 CD8+ T 세포에 STAT3을 완전히 활성화시키지 않았기 때문에, 낮은 농도 (최대 0.01nM)에서 이를 제외하고는 형식 C는 인간 CD8에 결합하는 항체를 포함하는 IL-10 융합 단백질에 대해 최적이지 아니었다 (**도 8b**).

도 9a 및 9b는 야생형 IL-10 폴리펩티드 및 xmCD8a 항체를 포함하는 형식 D의 융합 단백질 xmCD8a-IL10wt (**도 9a**) 또는 야생형 IL-10 폴리펩티드 및 xhCD8a 항체를 포함하는 형식 D의 xhCD8a-IL10wt (**도 9b**)에 의한 인간 CD8+ T 세포 (채워진 사각형) 및 단핵구 (채워진 원)에서 STAT3 활성화를 나타낸다. 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는, 형식 D의 IL-10 융합 단백질, xhCD8a-IL10wt는 단핵구보다 CD8+ T 세포를 우선적으로 활성화시키는 반면, 대조군 항체를 포함하는, xmCD8a-IL10wt, 형식 D의 IL-10 융합 단백질은 단핵구를 우선적으로 활성화시킨다.

도 10a-10c는 다양한 융합 단백질에 의한 인간 CD8+ T 세포 (채워진 사각형), 단핵구 (채워진 원), 및 CD4+ T 세포 (채워진 삼각형)에서 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 10a**는 성숙한 단량체 IL-10 폴리펩티드 (서열 번호 187) 및 xhCD8b 항체를 포함하는, 형식 F의 xhCD8b-IL10mono에 의한 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 10b**는 증가

된 IL-10RB 결합 친화도 및 xhCD8b 항체에 대한 아미노산 치환을 갖는 단량체 IL-10 폴리펩티드를 포함하는, 형식 F의 xhCD8b-IL10mono_RBenh에 의한 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 10c**는 증가된 IL-10RB 결합 친화도 및 xhCD8b 항체에 대한 대체 아미노산 치환을 갖는 단량체 IL-10 폴리펩티드를 포함하는 형식 F의 xhCD8b-IL10mono_RBenh2에 의한 STAT3 활성화를 나타낸다. 인간 CD8에 대한 항체를 포함하는 야생형 단량체 IL-10 융합 단백질은 1nM 미만의 농도에서 단핵구 및 CD4 T 세포보다 우선적으로 CD8 T 세포를 활성화시켰지만, 활성화 정도는 최적이지 아니었다. 인간 CD8에 대한 항체를 포함하는 IL-10RB 친화도-강화 단량체 IL-10 융합 단백질은 단핵구 및 CD4 T 세포보다 CD8 T 세포를 우선적으로 효과적으로 활성화한다.

도 11a-11f는 형식 F에서 증가된 IL-10RB 결합 친화도에 대한 아미노산 치환을 갖는 xhCD8b 항체 및 다양한 IL-10 폴리펩티드의 융합 단백질에 의한 STAT3 활성화를 나타낸다 (xhCD8b-IL-10mono_RBenh#). **도 11a** 및 **11b**는 인간 PBMC에서 선택된 세트의 뮤테인에 대한 CD8+ T 세포 및 단핵구에서 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 11c** 및 **11d**는 인간 PBMC에서 추가 뮤테인 세트에 대한 CD8+ T 세포 및 단핵구에서 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 11e** 및 **11f**는 전혈에서 3개 세트의 뮤테인에 대한 CD8+ T 세포 및 단핵구에서 STAT3 활성화를 나타낸다.

도 12a-12h는 형식 F에서 증가된 IL-10RB 결합 친화도 및 감소된 IL-10RA 결합 친화도에 대한 아미노산 치환을 갖는 xhCD8b 항체 및 다양한 IL-10 폴리펩티드의 융합 단백질에 의한 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 12a** 및 **12b**는 인간 PBMC에서 5개의 선택된 뮤테인에 대한 CD8+ T 세포 및 단핵구에서 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 12c** 및 **12d**는 인간 PBMC에서 또 다른 5개의 선택된 뮤테인에 대한 CD8+ T 세포 및 단핵구에서 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 12e** 및 **12f**는 인간 PBMC에서 5개의 선택된 뮤테인에 대한 CD8+ T 세포 및 단핵구에서 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 12g** 및 **12h**는 전혈에서 6개의 선택된 뮤테인에 대한 CD8+ T 세포 및 단핵구에서 STAT3 활성화를 나타낸다.

도 13a 및 **13b**는 xhCD8b 및 IL10mono_RBenh2 또는 IL10mono_RBenh2_m117의 융합 단백질에 의한 각각, CD8+ T 세포 및 단핵구에서 STAT3 활성화를 나타낸다. 이러한 STAT3 활성화 데이터는 인간 전혈에서 측정된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 정의

[0056] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 내용이 달리 명시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "분자"에 대한 언급은 선택적으로 2개 이상의 그러한 분자들의 조합을 포함한다.

[0057] 본 개시내용의 양태 및 구현예는 양태 및 구현예를 "포함하는", "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 것을 포함하는 것으로 이해된다.

[0058] 여기서 사용된 용어 "약"은 이 기술 분야의 숙련자에게 쉽게 알려진 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 본원에서 "약" 값 또는 매개변수에 대한 언급은 그 값 또는 매개변수 자체에 관한 구현예를 포함(및 설명)한다.

[0059] 여기서 사용된 용어 "면역 세포"는 숙주의 면역 체계에 이질적인 것으로 간주되는 유기체 또는 기타 실체에 반응하는 면역 체계의 세포이다. 그들은 외부 병원체, 유기체 및 질환으로부터 숙주를 보호한다. 백혈구라고도 하는 면역 세포는 병원체와 싸우기 위한 선천성 및 적응성 면역 반응 모두에 관여한다. 선천성 면역 반응은 추가 프라이밍 또는 학습 과정 없이 병원체에 노출되는 즉시 발생한다. 적응성 면역 프로세스는 초기 프라이밍이 필요하고 이후에 동일한 병원체와의 후속 조우 중에 반응성을 향상시키는 기억을 생성한다. 선천성 면역 세포는 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 (NK) 세포를 포함하는 선천성 림프구 세포 (ILC), 호중구, 거핵구, 호산구 및 호염구를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적응성 면역 세포는 B 및 T 림프구/세포를 포함한다. T 세포 하위 집합은 알파 베타 CD4+ T (나이프 CD4+, 메모리 CD4+, 효과기 메모리 CD4+, 효과기 CD4+, 조절 CD4+), 및 알파 베타 CD8+ T (나이프 CD8+, 메모리 CD8+, 효과기 메모리 CD8+, 효과기 CD8+)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. B 세포 하위 집합은 나이브 B, 메모리 B, 및 형질 세포를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. NK T 세포 및 T 감마 델타 (T γ δ) 세포는 선천성 림프구와 적응성 림프구의 특성을 모두 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원의 임의의 면역 세포는 인간 세포이다.

[0060] "T 세포" 또는 "T 림프구"는 건강 및 질환에 대한 면역 반응의 조율에서 중요한 역할을 하는 면역 세포이다. 고유한 기능과 특성을 가진 두 가지 주요 T 세포 하위 집합이 존재한다: CD8 항원을 발현하는 T 세포 (CD8⁺ T 세포)는 그랜자임 및 퍼포린과 같은 세포 독성 단백질을 사용하여 표적 세포를 용해할 수 있는 세포독성 또는

킬러 T 세포이고; CD4 항원을 발현하는 T 세포 ($CD4^+$ T 세포)는 $CD8^+$ T 세포, B 세포, 대식세포 등을 포함한 많은 다른 면역 세포 유형의 기능을 조절할 수 있는 헬퍼 T 세포이다. 추가로, $CD4^+$ T 세포는 다음과 같은 여러 하위 집합으로 더 세분된다: 면역 반응을 억제할 수 있는 T 조절 (Treg) 세포, 및 사이토카인과 같은 면역 조절 단백질을 분비하여 다양한 유형의 면역 반응을 조절하는 T 헬퍼 1 (Th1), T 헬퍼 2 (Th2), 및 T 헬퍼 17 (Th17) 세포. T 세포는 고유한 항원 특이적 모티프에 결합하는 알파 베타 T 세포 수용체를 통해 표적을 인식하며 이러한 인식 메커니즘은 일반적으로 세포 독성 및 사이토카인 분비 기능을 유발하기 위해 필요하다. "선천성 림프구"는 또한 세포 독성 활성 또는 Th1, Th2, 및 Th17 사이토카인의 분비와 같은 $CD8^+$ 및 $CD4^+$ T 세포의 특성을 나타낼 수 있다. 이러한 선천성 림프구 하위 집합 중 일부에는 NK 세포 및 ILC1, ILC2, 및 ILC3 세포; 및 T $\gamma\delta$ 세포와 같은 선천성 유사 T 세포; 및 NK T 세포가 포함된다. 일반적으로 이러한 세포는 면역 조절 사이토카인과 같은 감염되거나 손상된 조직의 염증 자극에 빠르게 반응할 수 있지만, 알파 베타 T 세포와 달리, 항원 특이적 패턴을 인식할 필요 없이 반응할 수 있다.

[0061] "사이토카인"은 개시/일차 세포와 표적/효과기 세포 사이의 뉴화를 매개하는 면역조절 폴리펩티드의 한 형태이다. 이는 표적 면역 세포의 "사이토카인 수용체" 결합하여 신호를 활성화하는 가용성 형태 또는 세포 표면으로 기능할 수 있다. 여기서 사용된 "사이토카인 수용체" (즉 IL-10 수용체, IL-10R, 2개의 서브유닛, IL-10RA 및 IL-10RB로 구성됨)는 세포 외 세포 표면에 사이토카인이 결합할 때 세포 내 신호를 활성화하는 세포 표면의 폴리펩티드이다. 사이토카인은 케모카인, 인터페론, 인터루킨, 림포카인 및 종양 괴사 인자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 사이토카인은 면역 세포, 내피 세포, 섬유아세포 및 간질 세포를 포함하는 광범위한 세포에 의해 생성된다. 주어진 사이토카인은 하나 이상의 세포 유형에 의해 생성될 수 있다. 사이토카인은 다발성이다; 수용체가 여러 면역 세포 하위 집합에서 발현되기 때문에, 하나의 사이토카인이 여러 세포에서 신호 전달 경로를 활성화할 수 있다. 그러나 세포 유형에 따라, 사이토카인에 대한 신호 전달 이벤트는 활성화, 증식, 생존, 세포사멸, 효과기 기능 및 다른 면역 조절 단백질의 분비와 같은 다른 다운스트림 세포 이벤트를 초래할 수 있다.

[0062] 여기서 사용된 "아미노산"은 알라닌 (세 글자 코드: ala, 한 글자 코드: A), 아르기닌 (arg, R), 아스파라긴 (asn, N), 아스파르트산 (asp, D), 시스테인 (cys, C), 글루타민 (gln, Q), 글루탐산 (glu, E), 글리신 (gly, G), 히스티딘 (his, H), 이소류신 (ile, I), 류신 (leu, L), 리신 (lys, K), 메티오닌 (met, M), 페닐알라닌 (phe, F), 프롤린 (pro, P), 세린 (ser, S), 트레오닌 (thr, T), 트립토판 (trp, W), 티로신 (tyr, Y), 및 발린 (val, V)을 포함하는 자연 발생 카르복시 α -아미노산을 지칭한다.

[0063] 여기서 사용된 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 단량체 (아미노산)가 펩티드 결합 (아미드 결합으로도 알려져 있음)에 의해 서로 선형으로 연결된 분자를 지칭한다. 용어 "폴리펩티드"는 2개 이상의 아미노산의 임의의 사슬을 지칭하며 특정 길이의 산물을 지칭하지는 않는다. 따라서, 펩티드, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드, "단백질", "아미노산 사슬", 또는 2개 이상의 아미노산의 사슬을 지칭하기 위해 사용되는 임의의 다른 용어는 "폴리펩티드"의 정의 내에 포함되며, 용어 "폴리펩티드"는 이러한 용어를 대신하거나 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "폴리펩티드"는 또한 천연 생물학적 공급원으로부터 유래되거나 재조합 기술에 의해 생산될 수 있지만 반드시 지정된 핵산 서열로부터 번역될 필요는 없는 폴리펩티드의 산물을 지칭하는 것으로 의도된다. 화학적 합성을 포함하여 어떤 방식으로든 생성될 수 있다. 폴리펩티드는 일반적으로 정의된 3차원 구조를 갖지만, 반드시 그러한 구조를 가질 필요는 없다. 본 개시내용의 폴리펩티드는 약 3개 이상, 5개 이상, 10개 이상, 20개 이상, 25개 이상, 50개 이상, 75개 이상, 100개 이상, 200개 이상, 500개 이상, 1,000개 이상, 또는 2,000개 이상의 아미노산 크기 중 하나일 수 있다. 정의된 3차원 구조를 갖는 폴리펩티드는 접힌 것으로 지칭되고, 정의된 3차원 구조를 갖지 않지만 오히려 많은 다른 형태를 채택할 수 있는 폴리펩티드는 접히지 않은 것으로 지칭된다. 폴리펩티드는 추가로 이량체, 삼량체 및 고급 올리고머와 같은 다량체, 즉 하나 이상의 폴리펩티드 분자로 이루어진 다량체를 형성할 수 있다. 이러한 이량체, 삼량체 등을 형성하는 폴리펩티드 분자는 동일하거나 동일하지 않을 수 있다. 따라서 이러한 다량체의 상응하는 고차 구조는 동종이량체 또는 이종이량체, 동종삼량체 또는 이종삼량체 등으로 불린다. 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 또한 제한 없이 글리코실화, 아세틸화, 인산화, 아미드화, 알려진 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단 또는 비천연 발생 아미노산에 의한 변형을 포함하는 발현 후 변형이 영향을 받는 변형된 폴리펩티드/단백질을 지칭한다.

[0064] 본원에 사용된 "잔기"는 단백질 내의 위치 및 이와 관련된 아미노산 동일성을 의미한다. 예를 들어, Leu 234 (Leu234 또는 L234라고도 함)는 인간 항체 IgG1에서 위치 234에 있는 잔기이다.

[0065] 본원에서 "야생형"은 대립형질 변이를 포함하여 자연에서 발견되는 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 의

미한다. 야생형 단백질은 의도적으로 변형되지 않은 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다.

[0066] "치환" 또는 "돌연변이"는 폴리펩티드의 야생형 서열에서 발생하는 아미노산이 상기 폴리펩티드의 동일한 위치에서 또 다른 아미노산으로 치환되는 폴리펩티드 백본에 대한 변화를 지칭한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 또는 돌연변이들을 도입하여 수용체에 대한 폴리펩티드의 친화도를 수정함으로써 야생형 동족 폴리펩티드의 친화도 및 활성과 상이하도록 활성을 변경한다. 돌연변이는 또한 폴리펩티드의 생물물리학적 특성을 개선할 수 있다. 아미노산 돌연변이는 당업계에 잘 알려진 유전적 또는 화학적 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 유전적 방법은 부위 지정 돌연변이유발, PCR, 유전자 합성 등을 포함할 수 있다. 화학적 변형과 같은 유전 공학 이외의 방법에 의해 아미노산의 측쇄 그룹을 변경하는 방법이 또한 유용할 수 있는 것으로 고려된다.

[0067] 여기에 사용된 "인터루킨-10" 또는 "IL-10"은 달리 명시되지 않는 한 영장류 (예를 들어 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 모든 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 IL-10을 지칭한다. IL-10은 일반적으로 동종이량체로 존재한다. "IL-10"은 처리되지 않은 IL-10뿐만 아니라 세포에서 처리된 IL-10의 형태인 "성숙한 IL-10"을 포함한다. "성숙한 IL-10"의 서열은 도 1a에 도시된다. 처리되지 않은 인간 IL-10의 한 가지 예시적인 형태는 성숙한 IL-10에 부착된 추가 N-말단 아미노산 신호 펩티드를 포함한다. "IL-10"은 또한 IL-10의 자연 발생 변이체, 예를 들어 대립형질 또는 스플라이스 변이체 또는 변이체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 인간 IL-10의 아미노산 서열은 UniProt P22301 (IL10_HUMAN)에 기재되어 있다.

[0068] "IL-10 동종이량체" 또는 "IL-10 이량체"는 2분자의 IL-10R α -사슬 (IL-10RA) 및 2분자의 IL-10R β -사슬 (IL-10RB)로 이루어진, 세포 상의 사량체 IL-10 수용체 (IL-10R) 복합체에 결합하는 야생형 IL-10 폴리펩티드의 자연적으로 대칭인 동종이량체 형태를 지칭한다. 각 IL-10 폴리펩티드 사슬의 α -나선은 한 사슬 (A-D)의 처음 4개 나선이 다른 사슬의 마지막 2개 나선 (E 및 F)과 연결되도록 서로 얽혀 있어 이합체화될 때 각 도메인의 구조적 무결성을 유지한다 (Walter & Nagabhushan, Biochemistry. 1995 Sep 26;34(38):12118-25). "IL-10 단량체"는 교체된 2차 구조 요소를 연결하는 루프를 확장하여 생성될 수 있는 IL-10의 단량체 형태를 지칭한다. Josephson et al, Biochemistry 1995 Sep 26;34(38):12118-25에 기술된 바와 같이, 상기 루프에 6개의 아미노산을 삽입하는 것은 이량체화를 방지하고 IL-10 단량체 형성을 유도하기에 충분하였다. 생성된 IL-10 단량체는 생물학적으로 활성이었으며 단일 IL-10RA 분자에 결합하고 단일 IL-10RB 분자를 신호 전달 복합체로 모집하여 IL-10-매개 세포 반응을 유도할 수 있었다. 따라서, 짧은 아미노산 서열 또는 짧은 링커를 루프 D (잔기 C114로 끝남)와 루프 E (잔기 V121로 시작) 사이 IL-10 폴리펩티드 (즉 야생형 IL-10 또는 본 개시내용의 임의의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드)의 서열에 삽입하는 것은 상기 IL-10 폴리펩티드의 "단량체 이성질체"를 생성한다. 이 추가된 아미노산 서열 또는 링커는 C114, E115, N116, K117, S118, K119, 또는 A120 바로 뒤에 삽입될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, IL-10 단량체 폴리펩티드에 대한 넘버링은 서열 번호 1 (즉, IL-10 이량체 폴리펩티드)의 번호를 기반으로 하여, 링커 서열 /아미노산(들)은 세지 않았다. 예를 들어, 도 2b 및 3b 참조.

[0069] "친화도" 또는 "결합 친화도"는 분자 (예를 들어 항체)의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너 (예를 들어 항원) 사이의 총 비공유 상호작용의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용되는, "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원 (예를 들어 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 내재적 결합 친화도를 지칭한다. 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_D)로 나타낼 수 있으며, 이는 해리 및 결합 속도 상수 (각각, k_{off} 및 k_{on})의 비율이다. 따라서, 따라서 등가 친화도는 속도 상수의 비율이 동일하게 유지되는 한 다른 속도 상수를 포함할 수 있다. 친화도는 효소 결합 면역 흡착 검정 (ELISA), 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기술 (예를 들어 BIAcore), 생체층 간섭계 (BLI) 기술 (예를 들어 Octet) 및 기타 전통적인 결합 분석과 같은 당업계에 알려진 일반적인 방법으로 측정할 수 있다 (Heeley, Endocr Res 28, 217-229 (2002)).

[0070] 여기서 사용된 "결합" 또는 "특이적 결합"은 각각, 폴리펩티드 또는 표적 항원의 수용체와 선택적으로 상호작용하는 폴리펩티드 또는 항원 결합 분자의 능력을 지칭하며, 이러한 특이적 상호작용은 비표적 또는 바람직하지 않거나 비특이적인 상호 작용과 구별될 수 있다.

[0071] "돌연변이 IL-10 폴리펩티드"는 야생형 IL-10과 상이한 아미노산 서열을 갖는 IL-10 폴리펩티드를 지칭한다. 예를 들어, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 아미노산 치환, 결실 및 삽입을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 그 수용체에 대해 감소된 친화도를 가지며, 이러한 감소된 친화도는 돌연변이체의 감소된 생물학적 활성을 초래한다. 소수의 아미노산 돌연변이 또는 치환을 도입함으로써 친화도 및 그에 따른 활성의 감소를 얻을 수 있다. 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 또한 아미노산 결실, 순열, 고리화, 이황화 결합, 또는 폴리펩티드의 번역 후 변형 (예를 들어 글리코실화 또는 변경된 탄수화물), 폴리펩티드에 대한 화학적 또는 효

소적 변형 (예를 들어 폴리펩티드 백본에 PEG 부착), 펩티드 태그 또는 표지의 추가, 또는 IL-10R에 대한 감소된 친화도와 같은 원하는 특성을 갖는 최종 구조물을 생성하기 위한 단백질 또는 단백질 도메인에 대한 융합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 폴리펩티드 백본에 대한 다른 변형을 가질 수 있다. 바람직한 활성은 또한 야생형 IL-10 폴리펩티드와 비교하여 개선된 생물물리학적 특성을 포함할 수 있다. 친화도 감소 또는 생물물리학적 특성 개선과 같은 원하는 활성 변형을 달성하기 위해 여러 변형이 결합될 수 있다. 비제한적 예로서, 공통 N-연결 글리코실화를 위한 아미노산 서열은 글리코실화를 허용하기 위해 폴리펩티드에 통합될 수 있다. 또 다른 비제한적 예는 리신이 폐길화를 가능하게 하기 위해 폴리펩티드 상에 혼입될 수 있다는 것이다. 일부 구현예에서, 돌연변이 또는 돌연변이들은 폴리펩티드에 도입되어 그의 수용체에 대한 그의 친화도를 감소시킴으로써 그의 활성을 변경한다.

[0072] 여기서 사용된 "표적화 모이어티" 및 "항원 결합 분자"는 가장 넓은 의미에서 항원 결정기에 특이적으로 결합하는 분자를 지칭한다. 표적화 모이어티 또는 항원 결합 분자는 단백질, 탄수화물, 지질 또는 기타 화학적 화합물일 수 있다. 항체, 항체 단편 (Chames et al, 2009; Chan & Carter, 2010; Leavy, 2010; Holliger & Hudson, 2005), 스캐폴드 항원 결합 단백질 (Gebauer and Skerra, 2009; Stumpp et al, 2008), 단일 도메인 항체 (sdAb), 미니바디 (Tramontano et al, 1994), 중쇄 항체의 가변 도메인 (나노바디, VHH), 신규 항원 수용체의 가변 도메인 (VNAR), 탄수화물 결합 도메인 (CBD) (Blake et al, 2006), 콜라겐 결합 도메인 (Knight et al, 2000), 락틴 결합 단백질 (테트라넥틴), 콜라겐 결합 단백질, 애드넥틴/피브로넥틴 (Lipovsek, 2011), 혈청 트랜스페린 (트랜스-바디), 에비바디, 단백질 A-유래 분자, 예를 들어 단백질 A의 Z-도메인 (어피바디) (Nygren et al, 2008), A-도메인 (아비머/맥시바디), 알파바디 (WO2010066740), 아비머/맥시바디, 설계된 안키린-반복 도메인 (DARPin) (Stumpp et al, 2008), 안티칼린 (Skerra et al, 2008), 인간 감마-크리스탈린 또는 유비퀴틴 (아필린 분자), 인간 프로테아제 억제제의 쿠니츠형 도메인, 노틴 (Kolmar et al, 2008), 반감기를 연장하기 위해 융합되거나 융합되지 않은 선형 또는 구속 펩티드 예를 들어 (Fc 융합 - 펩티바디) (Rentero Rebollo & Heinis, 2013; EP 1144454 B2; Shimamoto et al, 2012; US 7205275 B2), 구속된 이환식 펩티드 (US 2018/0200378 A1), 앵타머, 조작된 CH2 도메인 (나노항체; Dimitrov, 2009) 및 조작된 CH3 도메인 "Fcab" 도메인 (Wozniak-Knopp et al, 2010)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0073] 용어 "항체" 및 "면역글로불린"은 상호 교환적으로 사용되며 본원에서 가장 넓은 의미로 사용되며 원하는 항원 결합 활성을 나타내는 한, 단일클론 항체 (예를 들어, 전장 또는 온전한 단일클론 항체), 다클론 항체, 다중특이성 항체 (예를 들어 이중특이성 항체), 항체 단편 및 단일 도메인 항체 (본원에서 더 자세히 설명됨)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.

[0074] 일부 구현예에서, 항체 (면역글로불린)는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖는 단백질을 지칭한다. "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 천연 발생 면역글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들어, IgG 클래스의 천연 면역글로불린은 약 150,000 달톤의 이종사량체 당단백질이며, 이황화 결합된 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄로 구성된다. N-말단에서 C-말단까지, 각각의 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인이라고도 하는 가변 영역 (VH)에 이어, 중쇄 불변 영역이라고도 하는 3개의 불변 도메인 (CH1, CH2, 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-에서 C-말단으로, 각각의 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인이라고도 하는 가변 영역 (VL)에 이어, 경쇄 불변 영역이라고도 하는 불변 경쇄 (CL) 도메인을 갖는다. 상이한 클래스의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 구성은 잘 알려져 있고 예를 들어, Abbas et al., 2000, Cellular and Mol, 및 Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., 페이지 91 (2007)에 일반적으로 기술되어 있다. 항체 (면역글로불린)는 중쇄 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 다른 클래스로 분류된다. 항체에는 다섯 가지 주요 클래스가 있다: α (IgA), δ (IgD), ϵ (IgE), γ (IgG), 또는 μ (IgM), 그 중 일부는 하위 유형, 예를 들어 $\gamma 1$ (IgG1), $\gamma 2$ (IgG2), $\gamma 3$ (IgG3), $\gamma 4$ (IgG4), $\alpha 1$ (IgA1) 및 $\alpha 2$ (IgA2)로 추가로 나눌 수 있다. 면역글로불린의 경쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 카파 (κ) 및 람다 (λ)라는 두 가지 유형 중 하나로 지정될 수 있다. 면역글로불린은 본질적으로 면역글로불린 힌지 영역을 통해 연결된 2개의 Fab 분자와 Fc 도메인으로 구성된다.

[0075] 본원에서 사용된 "Fc" 또는 "Fc 영역" 또는 "Fc 도메인"은 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 항체 중쇄의 C-말단 영역을 지칭한다. 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. Fc는 IgA, IgD, 및 IgG의 마지막 2개 불변 영역 면역글로불린 도메인 (예를 들어, CH2 및 CH3), IgE 및 IgM의 마지막 3개 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 선택적으로, 이들 도메인에 대한 가요성 힌지 N-말단의 전부 또는 일부를 지칭할 수 있다. IgA 및 IgM의 경우, Fc는 J 사슬을 포함할 수 있다. IgG Fc 영역은 IgG CH2 및 IgG CH3 도메인을 포함하고 경우에 따라 힌지를 포함한다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역의 아미노산 잔기의 넘버

링은 EU 인텍스라고도 하는 EU 넘버링 체계를 따르고, Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991에 기술되어 있다. "힌지" 영역은 일반적으로 약 위치 216의 아미노산 잔기에서 약 위치 230의 아미노산 잔기로 확장된다. 본원에서 힌지 영역은 천연 힌지 도메인 또는 변이체 힌지 도메인일 수 있다. 인간 IgG Fc 영역의 "CH2 도메인"은 일반적으로 약 위치 231의 아미노산 잔기에서 약 위치 340의 아미노산 잔기로 확장된다. 본원에서 CH2 도메인은 천연 서열 CH2 도메인 또는 변이체 CH2 도메인일 수 있다. "CH3 도메인"은 Fc 영역에서 CH2 도메인에 대한 C-말단 잔기의 스트레치를 포함하며, IgG의 약 위치 341의 아미노산 잔기에서 약 위치 447의 아미노산 잔기에 이른다. 본원에서 CH3 영역은 천연 서열 CH3 도메인 또는 변이체 CH3 도메인일 수 있다 (예를 들어 이의 한 사슬에 "돌기" ("노브")가 도입되고 이의 다른 사슬에서 상응하는 "공동" ("홀")이 도입된 CH3 도메인; 미국 특허 번호 5,821,333 참조, 본원에 참조로 명시적으로 포함됨). 따라서, "Fc 도메인"의 정의는 아미노산 231-447 (CH2-CH3) 또는 216-447 (힌지-CH2-CH3) 모두, 또는 이의 단편을 포함한다. 이러한 맥락에서 "Fc 단편"은 N- 및 C-말단 중 하나 또는 둘 모두로부터 더 적은 수의 아미노산을 함유할 수 있지만 일반적으로 크기 기반 표준 방법 (예를 들어 비변성 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피 등)을 사용하여 검출될 수 있는 바와 같이 또 다른 Fc 도메인 또는 Fc 단편과 이합체를 형성하는 능력을 여전히 보유한다. 인간 IgG Fc 도메인은 본 개시 내용에서 특히 유용하며, 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터의 Fc 도메인일 수 있다.

[0076] "변이체 Fc 도메인" 또는 "Fc 변이체" 또는 "변이체 Fc"는 부모 Fc 도메인과 비교하여 아미노산 변형 (예를 들어 치환, 첨가, 및 결실)을 함유한다. 용어는 또한 면역글로불린의 Fc 영역의 자연 발생 대립유전자 변이체를 포함한다. 일반적으로, 변이체 Fc 도메인은 상응하는 부모 인간 IgG Fc 도메인에 대해 적어도 약 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다 (하기에 논의된 동일성 알고리즘을 사용하며, 기본 매개변수를 사용하는 BLAST 알고리즘을 사용하는 하나의 구현에는 당업계에 알려져 있음). 대안적으로, 변이체 Fc 도메인은 부모 Fc 도메인과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 아미노산 변형을 가질 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산은 생물학적 기능의 실질적인 손실 없이 면역글로불린의 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에서 하나 이상의 아미노산이 결실될 수 있다. 추가적으로, 본원에서 논의된 바와 같이, 본원의 변이체 Fc 도메인은 비변성 겔 전기영동과 같은 본원에서 기재된 바와 같은 공지된 기술을 사용하여 측정된 바와 같이 또 다른 Fc 도메인과 이합체를 형성하는 능력을 여전히 보유한다.

[0077] 본원에서 사용된 "Fc 감마 수용체", "Fc γ R" 또는 "Fc 감마 R"는 IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 Fc γ R 유전자에 의해 암호화되는 단백질 패밀리의 임의의 구성원을 의미한다. 인간에서 이 패밀리는 이소폼 Fc γ RIa, Fc γ RIb, 및 Fc γ RIc를 포함하는 Fc γ RI (CD64); 이소폼 Fc γ RIIa (알로타입 H131 및 R131을 포함)을 포함하는 Fc γ RII (CD32), Fc γ RIIb (Fc γ RIIb-1 및 Fc γ RIIb-2를 포함), 및 Fc γ RIIc; 및 이소폼 Fc γ RIIIa (알로타입 V158 및 F158을 포함)을 포함하는 Fc γ RIII (CD16), 및 Fc γ RIIb (알로타입 Fc γ RIIb-NA1 및 Fc γ RIIb-NA2를 포함) (Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65, 전체가 참조로 포함됨), 뿐만 아니라 발견되지 않은 임의의 인간 Fc γ R 또는 Fc γ R 이소폼 또는 알로타입을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. Fc γ R은 인간, 마우스, 랫트, 토끼 및 원숭이를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 유기체로부터 유래될 수 있다. 마우스 Fc γ R은 Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD16), 및 Fc γ RIII-2 (CD16-2), 뿐만 아니라 발견되지 않은 임의의 마우스 Fc γ R 또는 Fc γ R 이소폼 또는 알로타입을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0078] 본원에서 사용되는 "효과기 기능"은 항체 이소형에 따라 달라지는, 항체 Fc 영역과 Fc 수용체 또는 리간드의 상호작용으로부터 발생하는 생화학적 사건을 의미한다. 효과기 기능은 항체 의존성 세포 매개성 세포독성 (ADCC), 항체 의존성 세포 매개성 식세포작용 (ADCP), 보체 의존성 세포독성 (CDC), 사이토카인 분비, 항원 제시에 의한 면역 복합체 매개성 항원 섭취, 세포 표면 수용체 (예를 들어 B 세포 수용체)의 하향 조절, 및 B 세포 활성화를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "항체 의존성 세포 매개성 세포독성" 또는 "ADCC"는 FcR을 발현하는 비특이적 세포 독성 세포 (예를 들어 자연 살해 (NK) 세포, 호중구 및 대식세포)가 표적 세포에 결합된 항체를 인식하고 이어서 표적 세포의 용해를 야기하는 세포 매개 반응을 지칭한다. ADCC는 Fc γ RIIIa에 대한 결합과 상관관계가 있다; Fc γ RIIIa에 대한 증가된 결합은 ADCC 활성을 증가시킨다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 미국 특허 번호 5,500,362 또는 5,821,337에 기술된 시험관 내 ADCC 검정이 수행될 수 있다. 본원에서 사용되는 ADCP 또는 항체 의존성 세포-매개 식세포작용은 Fc γ R을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포 상에 결합된 항체를 인식하고 이어서 표적 세포의 식세포작용을 일으키는 세포-매개 반응을 의미한다.

[0079] "Fc null" 및 "Fc null 변이체"는 상호 교환적으로 사용되며 효과기 기능이 감소되거나 폐지된 변형된 Fc를 설명하기 위해 본원에서 사용된다. 이러한 Fc null 또는 Fc null 변이체는 Fc γ R 및/또는 보체 수용체로 감소되거나

나 폐지되었다. 일부 구현예에서, 이러한 Fc null 또는 Fc null 변이체는 폐지된 효과기 기능을 갖는다. 변형을 위한 예시적인 방법은 화학적 변경, 아미노산 잔기 치환, 삽입 및 결실을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하기 위치에서 하나 이상의 변형이 도입되어 생성된 변이체 (EU 넘버링 방식에 기초한 넘버링)의 효과기 기능을 감소시킨 Fc 분자의 예시적인 아미노산 위치 i) IgG1: C220, C226, C229, E233, L234, L235, G237, P238, S239, D265, S267, N297, L328, P331, K322, A327 및 P329, ii) IgG2: V234, G237, D265, H268, N297, V309, A330, A331, K322 및 iii) IgG4: L235, G237, D265 및 E318. 감소된 효과기 기능을 갖는 예시적인 Fc 분자는 하기 치환 중 하나 이상을 갖는 것을 포함한다: i) IgG1: N297A, N297Q, N297G, D265A/N297A, D265A/N297Q, C220S/C226S/C229S/P238S, S267E/L328F, C226S/C229S/E233P/L234V/L235A, L234F/L235E/P331S, L234A/L235A, L234A/L235A/G237A, L234A/L235A/G237A/K322A, L234A/L235A/G237A/A330S/A331S, L234A/L235A/P329G, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 및 E233P/L234V/L235A/G236del, L234A/L235A/G237A 삭제됨; ii) IgG2: A330S/A331S, V234A/G237A, V234A/G237A/D265A, D265A/A330S/A331S, V234A/G237A/D265A/A330S/A331S, 및 H268Q/V309L/A330S/A331S; iii) IgG4: L235A/G237A/E318A, D265A, L235A/G237A/D265A 및 L235A/G237A/D265A/E318A.

[0080] 본원에서 사용된 "에피토프"는 파라토프로 알려진 항체 분자의 가변 영역에 특이적으로 결합할 수 있는 결정인자를 지칭한다. 에피토프는 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자 그룹이며 일반적으로 특정 구조적 특성과 특정 전하 특성을 가지고 있다. 단일 항원은 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다. 에피토프는 결합에 직접 관여하는 아미노산 잔기 및 결합에 직접적으로 관여하지 않는 다른 아미노산 잔기, 예를 들어 항원 결합 펩티드에 의해 효과적으로 차단되는 아미노산 잔기 (즉, 항원 결합 펩티드의 풋프린트 내에 있는 아미노산 잔기)를 포함할 수 있다. 에피토프는 구조적이거나 선형일 수 있다. 에피토프는 전형적으로 적어도 3개, 보다 일반적으로는, 적어도 5개 또는 8-10개 아미노산을 포함한다. 동일한 에피토프를 인식하는 항체는 하나의 항체가 다른 항체가 표적 항원에 결합하는 것을 차단하는 능력, 예를 들어 "비닝(binnung)"을 보여주는 간단한 면역분석으로 확인할 수 있다.

[0081] 본원에서 사용된 "링커"는 2개의 폴리펩티드 사슬을 연결하는 분자를 지칭한다. 링커는 폴리펩티드 링커 또는 합성 화학적 링커일 수 있다 (예를 들어, Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996에 개시된 것 참조). 폴리펩티드 링커의 길이 및 서열은 특별히 제한되지 않으며 당업자가 목적에 따라 선택할 수 있다. 폴리펩티드 링커는 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 적어도 5개 아미노산 길이, 일부 구현예에서 5 내지 100개, 또는 10 내지 50개의 아미노산 길이를 갖는 펩티드이다. 한 구현예에서, 상기 펩티드 링커는 G, S, GS, SG, SGG, GGS, 및 GSG (G=글리신 및 S=세린)이다. 다른 구현예에서, 상기 펩티드 링커는 (GGGS)xGn (서열 번호 74), (GGGS)xGn (서열 번호 75), (GGGGGS)xGn (서열 번호 76), S(GGGS)xGn (서열 번호 386), S(GGGGS)xGn (서열 번호 387), 또는 S(GGGGS)xGn (서열 번호 388)이고, x=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고 n=0, 1, 2 또는 3이다. 일부 구현예에서, 상기 링커는 (GGGS)xGn이고 x=2,3, 또는 4이고 n=0 (서열 번호 85)이고; 일부 구현예에서 상기 링커는 (GGGS)xGn이고 x=3이고 n=0 (서열 번호 86)이다. 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGSGGGGS (서열 번호 79), SGGGSGGGSGGGGS (서열 번호 77), 또는 SGGGSGGGSGGGGS (서열 번호 78)를 포함한다. 합성 화학 링커는 펩티드를 가교시키기 위해 통상적으로 사용되는 가교제, 예를 들어, N-히드록시 숙신이미드 (NHS), 디숙신이미딜 수베레이트 (DSS), 비스(숙신이미딜) 수베레이트 (BS3), 디티오비스(숙신이미딜 프로피오네이트) (DSP), 디티오비스(숙신이미딜 프로피오네이트) (DTSSP), 에틸렌 글리콜 비스(숙신이미딜 숙시네이트) (EGS), 에틸렌 글리콜 비스(설포숙신이미딜 숙시네이트) (설포-EGS), 디숙신이미딜 타르트레이트 (DST), 디설포숙신이미딜 타르트레이트 (설포-DST), 비스[2-(숙신이미도카보닐옥시)에틸] 설포(BSOCOES), 및 비스[2-(숙신이미도카보닐옥시)에틸] 설포(설포-BSOCOES)를 포함한다.

[0082] 단백질 서열에 대한 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭을 도입하고, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않은 다음, 특정 (부모) 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 목적을 위한 정렬은 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 하나의 특정 프로그램은 여기에 참조로 포함된, 미국 특허 번호 20160244525의 단락 [0279] 내지 [0280]에 개략된 ALIGN-2 프로그램이다.

[0083] 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 단리된 핵산 분자 또는 작제물, 예를 들어 메신저 RNA (mRNA), 바이러스 유래 RNA,

또는 본 개시내용의 폴리펩티드를 암호화하는 플라스미드 DNA (pDNA)를 지칭한다. 폴리뉴클레오티드는 통상적인 포스포다이에스터 결합 또는 비전통적 결합 (예를 들어 펩티드 핵산 (PNA)에서 발견되는 것과 같은 아미드 결합)을 포함할 수 있다. 용어 "핵산 분자"는 임의의 하나 이상의 핵산 세그먼트, 예를 들어 폴리뉴클레오티드에 존재하는 DNA 또는 RNA 단편을 지칭한다. 일부 양태에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (특히 발현 벡터)가 제공된다. 한 양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드를 제조하는 방법이 제공되며, 여기서 방법은 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건 하에서 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 숙주 세포로부터 폴리펩티드를 회수하는 단계를 포함한다. "재조합"은 단백질이 외인성 숙주 세포에서 재조합 핵산 기술을 사용하여 생성됨을 의미한다. 숙주 세포에서 발현된 재조합적으로 생산된 단백질은 임의의 적합한 기술에 의해 분리, 분별 또는 부분적으로 또는 실질적으로 정제된 천연 또는 재조합 단백질과 같이 본 발명의 목적을 위해 단리된 것으로 간주된다.

[0084] 본원에 개시된 다양한 폴리펩티드를 기술하기 위해 사용될 때 "단리된"은 그것이 발현된 세포 또는 세포 배양물로부터 동정되고 분리되고/되거나 회수된 폴리펩티드를 의미한다. 전형적으로, 단리된 폴리펩티드는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 정제될 것이다. 요구되는 순도 수준은 없다; "정제" 또는 "정제된"은 출발 물질과 비교하여 조성물 중 오염물의 농도에 대한 표적 단백질 농도의 증가를 지칭한다. 본원에서 사용되는 "단리된 단백질"은 상이한 결합 특이성을 갖는 다른 단백질이 실질적으로 없는 표적 단백질을 지칭한다.

[0085] 용어 "암"은 일반적으로 신체의 다른 부분으로 침입하거나 퍼질 가능성이 있는 조절되지 않고 비정상적인 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 상태를 지칭한다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐 (NSCL) 암, 세기관지폐포세포 폐암, 편평 세포암, 폐 선암종, 폐 편평 암종, 복막암, 두경부암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 갑상선암, 자궁암, 위장암, 난소암, 직장암, 항문암, 위장암, 위암, 대장암, 유방암, 자궁내막암, 자궁암, 난관암종, 자궁경부암종, 질암, 외음부암, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신장 세포 암종, 신장 골반 암종, 중피종, 방광암, 간암, 간암종, 간세포암, 자궁경부암, 타액선 암종, 담도암, 중추신경계 (CNS) 신 생물, 척수 종양, 뇌간 신경아교종, 다형교모세포종, 성상세포종, 신경초종, 상의세포종, 성상세포종, 신경초종, 상의세포종, 뇌하수체 선종 및 유방 암종, 상기 암 중 임의의 것의 불응성 버전을 포함하거나, 또는 상기 암 중 하나 이상의 조합을 포함한다.

[0086] 돌연변이 IL-10 폴리펩티드

[0087] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 돌연변이 IL-10 폴리펩티드, 및 이의 융합 단백질에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 IL-10RB 폴리펩티드 (예를 들어, 서열 번호 3의 서열을 포함)에 대한 결합 친화도를 증가시키는 (예를 들어, 서열 번호 1에 대해) 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 IL-10RA 폴리펩티드 (예를 들어, 서열 번호 2의 서열을 포함)에 대한 결합 친화도를 감소시키는 (예를 들어, 서열 번호 1에 대해) 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 IL-10RB 폴리펩티드 (예를 들어, 서열 번호 3의 서열을 포함)에 대한 결합 친화도를 증가시키는 (예를 들어, 서열 번호 1에 대해) 하나 이상의 돌연변이를 포함하고 IL-10RA 폴리펩티드 (예를 들어, 서열 번호 2의 서열을 포함)에 대해 결합 친화도를 감소시키는 (예를 들어, 서열 번호 1에 대해) 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 도 1a에 도시된 야생형 성숙한 IL-10, 또는 도 1d에 도시된 성숙한 단량체 IL-10의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0088] 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 도 1a에 도시된 야생형 성숙한 IL-10, 또는 도 1d에 도시된 성숙한 단량체 IL-10의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 i) 도 1b에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내고; ii) 도 1a에 도시된 야생형 IL-10 폴리펩티드 또는 도 1d에 도시된 성숙한 단량체 IL-10의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖고 하기의 군으로부터 선택된다: 도 2a-3b에 도시된 바와 같이, P20, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, D41, L43, D44, N45, L46, K49, I87, V91, L94, L98, K138, S141, E142, D144, N148, E151, 및 I158. 일부 구

현예에서, 본 개시내용의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 **도 1b**에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RA 폴리펩티드에 대해 50% 이상 감소된 결합 친화도를 나타낸다. IL-10RA에 대한 야생형 및 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도 차이는 당업자에게 친숙한 단백질-단백질 상호작용의 친화도를 측정하는 표준 SPR 검정에서 측정된다.

[0089] 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 **도 1a**에 도시된 야생형 성숙한 IL-10, 또는 **도 1d**에 도시된 성숙한 단량체 IL-10의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 i) **도 1c**에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 증가된 결합 친화도를 나타내고; ii) **도 1a**에 도시된 바와 같이 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖고 하기의 군으로부터 선택된다: N18, N21, M22, R24, D25, D28, S31, R32, D55, M68, I69, L73, E74, M77, P78, Q79, E81, N82, K88, A89, H90, N92, S93, G95, E96, N97, K99, T100, L101, L103, R104, R107, R110 및 F111 (**도 2a-3b**). 또 다른 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 **도 1c**에 도시된 아미노산 서열을 갖는 IL-10RB 폴리펩티드에 대해 150% 이상 증가된 결합 친화도를 나타낸다.

[0090] 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 서열에서 가능한 아미노산 치환의 위치는 **도 2**에 도시된다. 일부 구현예에서, 야생형 성숙 IL-10 폴리펩티드의 서열에서 표시된 아미노산은 **도 3**에 도시된 바와 같이, 알라닌 또는 또 다른 아미노산으로 치환되었다.

[0091] 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 또한 개선된 생물물리학적 특성과 같은 추가적인 이점을 제공하는 돌연변이 및 결실을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다른 변형을 함유한다. 개선된 생물물리학적 특성은 개선된 열안정성, 응집 성향, 산 가역성, 점도 및 포유동물 또는 박테리아 또는 효모 세포에서의 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0092] 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, 단량체이다. 예를 들어, **도 1d**, **2b**, 및 **3b**에 나타난 서열 번호 187 참조. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 예를 들어, 하기 표 4A의 서열 번호 188에 나타난 바와 같이, 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N 및 F111L을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 4A에 열거된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 188-201로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N 및 F111L 및 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 아미노산 치환은 위치(들) R24, R27, Q38, I87, K138, E142, D144, 및/또는 E151에 있다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, Q38A, N92I, K99N 및 F111L을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 189의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, R24A, N92I, K99N 및 F111L을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 190의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, R24A, Q38A, N92I, K99N 및 F111L을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 191의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N, F111L, 및 E151A를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 192의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, R24A, N92I, K99N, F111L, 및 E151A를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 193의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, I87A, N92I, K99N 및 F111L을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 194의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N, F111L, 및 K138A를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 195의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, R27A, N92I, K99N 및 F111L을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 196의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N, F111L, 및 E142A를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 197의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N, F111L, 및 D144A를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 198의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌

연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, Q38A, N92I, K99N, F111L, 및 E142A를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 199의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N, F111L, E142A, 및 K138A를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 200의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 아미노산 치환 N92I를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 201의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 87-89 및 188-201로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 4A에 나타난 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 4A에 나타난 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 치환 및/또는 아미노산 삽입 서열을 포함한다.

[0093] 표 4A. 예시적인 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열.

작제물명	아미노산 서열	서열 번호
IL10mono_ Rbenh	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRRLRRLRCHRLPCENGGS GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	188
IL10mono_ RBenh_ m1	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRRLRRLRCHRLPCENGGS GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	189
IL10mono_ RBenh_ m2	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLADLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRRLRRLRCHRLPCENGGS GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	190
IL10mono_ RBenh_ m3	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLADLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRRLRRLRCHRLPCENGGS GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	191
IL10mono_ RBenh_ m4	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRRLRRLRCHRLPCENGGS GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIAAYMT MKIRN	192
IL10mono_ RBenh_ m5	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLADLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRRLRRLRCHRLPCENGGS GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIAAYMT MKIRN	193
IL10mono_ RBenh_ m6	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRRLRRLRCHRLPCENGGS GGKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	194
IL10mono_ RBenh_ m7	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRRLRRLRCHRLPCENGGS	195

[0094]

	GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYAAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	
IL10mono_ RBenh_m8	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLADAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRLRLRRCHRLPCENGSGSG GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	196
IL10mono_ RBenh_ m9	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRLRLRRCHRLPCENGSGSG GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSAFDIFINYIEAYMT MKIRN	197
IL10mono_ RBenh_ m10	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRLRLRRCHRLPCENGSGSG GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMT MKIRN	198
IL10mono_ RBenh_m11	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRLRLRRCHRLPCENGSGSG GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSAFDIFINYIEAYMT MKIRN	199
IL10mono_ RBenh_m12	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQA ENQDPDIKAHVISLGENLNTLRLRLRRCHRLPCENGSGSG GKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYAAMSAFDIFINYIEAYMT MKIRN	200
IL10mono_ RBenh2	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQM KDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQ AENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGS GGKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	201
IL10mono_ RBenh2_m13	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLADAFSRVKTFFQM KDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQ AENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGS GGKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYAAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	87
IL10mono_ RBenh2_m14	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLADLRDAFSRVKTFFQM KDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQ AENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGS GGKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYAAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	88

IL10mono_ RBenh2_m15	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLADLADAFSRVKTFFQM KDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQ AENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGS GGKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	89
IL10mono_ RBenh2_m16	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLADLADAFSRVKTFFQM KDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPQ AENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGS GGKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYAAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRN	90

[0097] 표 8. 예시적인 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열.

IL10 류테인	서열	서열 번호
IL10mono_RBenh2_m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCAQALSEMIQFYLEEVMPPAENQDP DIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGSKAVE QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINIEAYMTMKIRN	310
IL10mono_RBenh2_m12	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCAQALSEMIQFYLEEVMPPAENQDP DIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGSKAVE QVKNAFNKLQEKGIYAAMSAFDIFINIEAYMTMKIRN	311
IL10mono_RBenh7_m12	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCAQALSEMIQFYLEEVMPPAENQDP DIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGSKAVE QVKNAFNKLQEKGIYAAMSAFDIFINIEAYMTMKIRN	312
IL10mono_RBenh7_m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCAQALSEMIQFYLEEVMPPAENQDP DIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGSKAVE QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINIEAYMTMKIRN	313
IL10mono_RBenh6_m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCAQALSEMIQFYLEEVMPPAENQDP DIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGSKAVE QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINIEAYMTMKIRN	314
IL10mono_RBenh8_m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCAQALSEMIQFYLEEVMPPAENQDP DIKAHVRSLSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGSKAVE QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINIEAYMTMKIRN	315
IL10mono_RBenh2_1-m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCAQALSEMIQFYLEEVMPPAENQDP DIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENKGGSGGSKAVE QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINIEAYMTMKIRN	316
IL10mono_RBenh7_1-m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCAQALSEMIQFYLEEVMPPAENQDP DIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENKGGSGGSKAVE QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINIEAYMTMKIRN	317
IL10mono_RBenh2_1-m15	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLADLADAFSRVKTFFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCAQALSEMIQFYLEEVMPPAENQDP DIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENKGGSGGSKAVE QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	318

[0098]

[0099]

일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 310-318로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 8에 나타난 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 8에 나타난 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 치환 및/또는 아미노산 삽입 서열을 포함한다.

[0100] 표 11. 예시적인 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열.

IL10 류테인	서열	서열 번호
IL10mono_RBenh2-m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFF QMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEE VMPQAENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRACHRFLP CENGSGSGGSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFD IFINYIEAYMTMKIRN	422
IL-10mono_RBenh2-m10 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFF QMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEE VMPQAENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRACHRFLP CENGSGSGGSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFA IFINYIEAYMTMKIRN	423
IL-10mono_RBenh7-m10 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFF QMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEE VMPQAENQDPDIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRACHRFL PCENGSGSGGSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEF AIFINYIEAYMTMKIRN	424
IL-10mono_RBenh2-m15 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLADLDAFSRVKTFF QMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEE VMPQAENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRACHRFLP CENGSGSGGSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFD IFINYIEAYMTMKIRN	425
IL-10mono_RBenh2.1-m10 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFF QMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEE VMPQAENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRACHRFLP CENKGGSGGSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFA IFINYIEAYMTMKIRN	426
IL-10mono_RBenh7.1-m10 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFF QMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEE VMPQAENQDPDIKAHVLSLGENLKTLLRLRLRACHRFLP PCENKGGSGGSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEF AIFINYIEAYMTMKIRN	427
IL-10mono_RBenh2.1-m15 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLADLDAFSRVKTFF QMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEE VMPQAENQDPDIKAHVISLGENLKTLLRLRLRACHRFLP CENKGGSGGSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFD IFINYIEAYMTMKIRN	428

[0101]

[0102] 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 422-428로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 11에 나타난 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 11에 나타난 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 치환 및/또는 아미노산 삽입 서열을 포함한다.

[0103]

표 4B는 본 개시내용의 IL-10 단량체 폴리펩티드의 예시적인 아미노산 삽입 및 삽입 위치를 도시한다 (삽입은 밑줄로 표시됨). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 4B에 열거된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 91-101로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 표 4B에 열거된 아미노산 삽입 및/또는 표 4B에 열거된 위치에 포함된다. 일부 구현예에서, 삽입은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 아미노산 길이이다. 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드는 서열 번호 1에 기초하여 넘버링된 잔기 C114, E115, N116, K117, S118, K119, 또는 A120 바로 다음에 1 내지 15개 아미노산의 아미노산 또는 펩티드 삽입을 갖는 본 발명의 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드의 아미노산 서열을 포함한다. 삽입의 예는 제한 없이, G, GG, GGG, GGGG (서열 번호 80), GGGSG (서열 번호 81), GGGGG (서열 번호 82), GGGGGG (서열 번호 83), 및 GGGSGG (서열 번호 84)를 포함할 수 있다.

[0104] 표 4B. 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 예시적인 삽입 및 삽입 위치

작제물명	아미노산 서열	서열 번호
IL10mono_inse rtC114_E115	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCGGGSGGGENKS KAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	91
IL10mono_inse rtE115_N116	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCGGGSGGGENKS KAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	92
IL10mono_inse rtK117_S118	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENKGGGSGGSKAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	93
IL10mono_inse rtS118_K119	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENKSGGGSGGKAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	94
IL10mono_inse rtK119_A120	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENKSKGGGSGGAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	95
IL10mono_1Gin sertK117_S118	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENKGS KAVEQVKNAFNK LQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	96
IL10mono_2Gin sertK117_S118	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENKGGSKAVEQVKNAFN KLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	97
IL10mono_3Gin sertK117_S118	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENKGGGSKAVEQVKNAF NKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	98
IL10mono_4Gin sertK117_S118	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENKGGGGSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	99
IL10mono_5Gin sertK117_S118	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENKGGGGGSKAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	100
IL10mono_6Gin sertK117_S118	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCAALSEMIQFYLEEVPQAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENKGGGGGSKAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	101

[0105]

[0106] 융합 단백질

[0107] 본 개시내용의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 어느 하나 및 T 세포 상의 항원에 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 융합 단백질이 본원에서 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 융합 단백질은 단핵구보다 T 세포를 우선적으로 자극한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 및 CD8+ T 세포에 결합하는 항원 결합 분자를 포함하고, 여기서 상기 융합 단백질은 단핵구보다 CD8+ T 세포를 우선적으로 자극한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 분자는 CD8 (예를 들어, CD8ab, CD8a, 또는 CD8aa), CD4, 또는 PD-1, 예를 들어, 인간 CD8 (예를 들어, 인간 CD8ab, 인간 CD8a, 또는 인간 CD8aa), 인간 CD4, 또는 인간 PD-1에 결합한다. 인간 CD8, CD4, 및 PD-1 서열은 당업계에 공지되어 있으며; 예를 들어, 인간 CD8a에 대해 NP_001139345, 인간 CD8b에 대해 NP_001171571, 인간 CD4에 대해 NP_000607, 및 인간 PD-1에 대해 NP_005009 참조.

[0108] 다른 구현예에서, 융합 단백질은 CD8ab 및/또는 CD8a 항원에 결합하는 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 및 항원 결합 분자를 포함하며, 여기서 상기 융합 단백질은 단핵구보다 CD8+ T 세포를 우선적으로 자극한다.

[0109] 항원-발현 세포 상의 본 개시내용의 표적화된 IL-10 융합 단백질의 우선적인 활성은 IL-10R을 또한 발현하는 항원-발현 및 항원 비-발현 세포를 포함하는 검정에서 입증된다. 이러한 검정 중 하나는 IL-10 폴리펩티드에 노출 시 인간 말초 혈액 및/또는 종양 침윤 면역 세포와 같은 인간 면역 세포에서 STAT3 인산화 (pSTAT3)를 측정하는

시험관 내 검정이다. 검정의 한 형식에서, 표적화된 IL-10 융합 단백질의 활성은 항원-발현 세포에 대한 선택성을 입증하기 위해 항원-발현 및 항원 비-발현 세포에서 측정된다. 검정의 또 다른 형식에서, 항원-발현 세포에 대한 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하는 표적화된 IL-10 융합 단백질의 활성은 동일한 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하는 표적화되지 않는 IL-10 융합 단백질 및 항원-발현 세포 상의 임의의 항원을 인식하지 않는 대조군 항체의 활성과 비교된다. 항원 결합 분자에 융합될 때 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 신호 전달에서 구조의 크기를 입증하기 위해.

[0110] 일부 구현예에서, CD8ab 항원 결합 분자를 함유하는 본 개시내용의 융합 단백질은 CD8ab- IL-10R+ 세포보다 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 50배, 또는 적어도 100배 CD8ab+ IL-10R+ 세포를 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 상기 융합 단백질은 CD8ab+ IL-10R+ 세포를 상기 IL-10 돌연변이 폴리펩티드를 포함하는 융합 분자 및 상기 세포에서 발현되는 어떠한 항원에도 결합하지 않는 대조군 항체와 비교하여 50배 이상, 더 바람직하게, 적어도 100배, 또는 더 바람직하게, 적어도 200배 활성화시킨다. IL-10 융합 단백질에 의한 상기 세포 활성화는 상기 IL-10 융합 단백질로 처리한 후 상기 세포에서 pSTAT3의 발현을 측정함으로써 결정된다.

[0111] 일부 구현예에서, CD8a 항원 결합 분자를 함유하는 본 개시내용의 융합 단백질은 CD8a- IL-10R+ 세포보다 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 50배, 또는 적어도 100배 CD8a+ IL-10R+ 세포를 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 상기 융합 단백질은 CD8a+ IL-10R+ 세포를 상기 IL-10 돌연변이 폴리펩티드를 포함하는 융합 분자 및 상기 세포에서 발현되는 어떠한 항원에도 결합하지 않는 대조군 항체와 비교하여 50배 이상, 더 바람직하게, 적어도 100배, 또는 더 바람직하게, 적어도 200배 활성화시킨다. IL-10 융합 단백질에 의한 상기 세포 활성화는 상기 IL-10 융합 단백질로 처리한 후 상기 세포에서 pSTAT3의 발현을 측정함으로써 결정된다.

[0112] 융합 단백질 형식

[0113] 본 개시내용은 특히, 항원 결합 분자 (예를 들어, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질) 및 본 개시내용의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질에 관한 것이다. 일부 구현예에서, IL-10 융합 단백질은 예를 들어, 도 6에 도시된 바와 같이 상이한 형식을 갖는다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 이량체를 포함하고, 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나는 항원 결합 분자에 융합된다 (예를 들어, IL-10의 이량체는 단일 결합을 통해 항원 결합 분자에 융합된다). 일부 구현예에서, 융합 단백질은 항원 결합 분자에 융합된 단일 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 2개의 항원 결합 분자를 포함하고, 여기서 하나의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 2개의 항원 결합 분자 각각에 융합된다 (예를 들어, 항원 결합 분자는 각각 단일 돌연변이 IL-10 폴리펩티드에 융합된, 2개의 폴리펩티드 사슬을 포함하고, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드는 융합 단백질의 조립시 이량체로서 회합함). 일부 구현예에서, 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 및 항원 결합 분자는 링커를 통해 (예를 들어, 공유적으로) 융합된다.

[0114] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 중쇄 폴리펩티드:

[0115] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]

[0116] 및 N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 경쇄 폴리펩티드:

[0117] VL-CL [II]

[0118] 를 포함하는 항원 결합 분자를 포함하고,

[0119] 여기서 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이다. 예를 들어, 도 6의 A, D, 및 F 참조. 일부 구현예에서, VH/VL은 항원 결합 부위를 형성한다.

[0120] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 예를 들어, 도 6의 A에서 도시된 바와 같이, 2개의 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 첫 번째의 N-말단은 2개의 CH3 도메인 중 첫 번째의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합되고, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 두 번째의 N-말단은 예를 들어, 도 6의 D에서 도시된 바와 같이 2개의 CH3 도메인 중 두 번째의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 하나의 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하고; 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드의 N-말단은 예를 들어, 도 6의 F에서 도시된 바와 같이 2개의 CH3

도메인 중 하나의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합된다.

- [0121] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드:
- [0122] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I],
- [0123] N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 항체 경쇄 폴리펩티드:
- [0124] VL-CL [II],
- [0125] 및 N-말단에서 C-말단으로 식 [III]에 따른 구조를 포함하는 제2 항체 중쇄 폴리펩티드:
- [0126] 힌지-CH2-CH3 [III]
- [0127] 를 포함하는 항원 결합 분자를 포함하고,
- [0128] 여기서 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이다. 예를 들어, 도 6의 B, C, E, G, 및 H 참조. 일부 구현예에서, VH/VL은 항원 결합 부위를 형성한다.
- [0129] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해, 다음 중 하나에 융합된다: 예를 들어, 도 6의 B에서 도시된 바와 같이, 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단 또는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해, 예를 들어, 도 6의 C에서 도시된 바와 같이, 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 힌지 영역의 N-말단에 융합된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 첫 번째의 N-말단은 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 직접적으로 또는 링커를 통해 융합되고, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 두 번째의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해 예를 들어, 도 6의 E에서 도시된 바와 같이 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 융합된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 하나의 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하고; 돌연변이 IL-10 단량체 폴리펩티드의 N-말단은 직접적으로 또는 링커를 통해 다음 중 하나에 융합된다: 예를 들어, 도 6의 G 및 H에서 도시된 바와 같이, 제2 항체 중쇄 폴리펩티드 CH3 도메인의 C-말단 또는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단.
- [0130] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 도 6의 A에서 도시된 바와 같다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 융합 단백질은 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 중쇄 폴리펩티드:
- [0131] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]
- [0132] 및 N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 경쇄 폴리펩티드:
- [0133] VL-CL [II]
- [0134] 를 포함하는 항원 결합 분자를 포함하고,
- [0135] 여기서 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이고; 여기서 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 2개의 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 융합된다 (예를 들어, 본 개시내용의 링커를 통해 공유적으로 융합됨). 일부 구현예에서, 각각의 중쇄는 경쇄와 쌍을 이룬다. 일부 구현예에서, 각각의 중쇄의 VH 도메인은 각각 쌍을 이루는 경쇄의 VL 도메인과 항원 결합 부위를 형성한다.
- [0136] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 도 6의 B에서 도시된 바와 같다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 융합 단백질은 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드:
- [0137] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I],
- [0138] N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 항체 경쇄 폴리펩티드:

- [0139] VL-CL [II],
- [0140] 및 N-말단에서 C-말단으로 식 [III]에 따른 구조를 포함하는 제2 항체 중쇄 폴리펩티드:
- [0141] 힌지-CH2-CH3 [III]
- [0142] 를 포함하는 항원 결합 분자를 포함하고,
- [0143] 여기서 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이고; 여기서 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 융합된다 (예를 들어, 본 개시내용의 링커를 통해 공유적으로 융합됨). 일부 구현예에서, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드 중 하나의 N-말단은 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 융합된다 (예를 들어, 본 개시내용의 링커를 통해 공유적으로 융합됨). 일부 구현예에서, 제1 중쇄는 경쇄와 쌍을 이룬다. 일부 구현예에서, 제1 중쇄의 VH 도메인은 경쇄의 VL 도메인과 항원 결합 부위를 형성한다.
- [0144] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 도 6의 D에서 도시된 바와 같다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 융합 단백질은 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 중쇄 폴리펩티드:
- [0145] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]
- [0146] 및 N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 경쇄 폴리펩티드:
- [0147] VL-CL [II]
- [0148] 를 포함하는 항원 결합 분자를 포함하고,
- [0149] 여기서 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, 여기서 CH2-CH3는 항체 Fc 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이고; 여기서 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 첫 번째의 N-말단은 2개의 CH3 도메인의 첫 번째의 C-말단에 융합되고, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 두 번째의 N-말단은 2개의 CH3 도메인의 두 번째의 C-말단에 융합된다 (예를 들어, 본 개시내용의 링커를 통해 공유적으로 융합됨). 일부 구현예에서, 각각의 중쇄는 경쇄와 쌍을 이룬다. 일부 구현예에서, 각각의 중쇄의 VH 도메인은 각각 쌍을 이루는 경쇄의 VL 도메인과 항원 결합 부위를 형성한다.
- [0150] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 도 6의 E에서 도시된 바와 같다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 융합 단백질은 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 제1 항체 중쇄 폴리펩티드:
- [0151] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I],
- [0152] N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 항체 경쇄 폴리펩티드:
- [0153] VL-CL [II],
- [0154] 및 N-말단에서 C-말단으로 식 [III]에 따른 구조를 포함하는 제2 항체 중쇄 폴리펩티드:
- [0155] 힌지-CH2-CH3 [III]
- [0156] 를 포함하는 항원 결합 분자를 포함하고,
- [0157] 여기서 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이고; 여기서 융합 단백질은 이량체에 회합된 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 첫 번째의 N-말단은 제1 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 융합되고, 2개의 돌연변이 IL-10 폴리펩티드의 두 번째의 N-말단은 제2 항체 중쇄 폴리펩티드의 CH3 도메인의 C-말단에 융합된다 (예를 들어, 본 개시내용의 링커를 통해 공유적으로 융합됨). 일부 구현예에서, 제1 중쇄는 경쇄와 쌍을 이룬다. 일부 구현예에서, 제1 중쇄의 VH 도메인은 경쇄의 VL 도메인과 항원 결합 부위를 형성한다.
- [0158] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 도 6의 F에서 도시된 바와 같다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 융합 단백질은 N-말단에서 C-말단으로 식 [I]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 중쇄 폴리펩티드:

- [0159] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]
- [0160] 및 N-말단에서 C-말단으로 식 [II]에 따른 구조를 포함하는 2개의 항체 경쇄 폴리펩티드:
- [0161] VL-CL [II]
- [0162] 를 포함하는 항원 결합 분자를 포함하고,
- [0163] 여기서 VH는 항체 중쇄 가변 (VH) 도메인이고, CH1은 항체 CH1 도메인이고, 힌지는 항체 힌지 도메인이고, CH2는 항체 CH2 도메인이고, CH3는 항체 CH3 도메인이고, VL은 항체 경쇄 가변 (VL) 도메인이고, CL은 항체 불변 경쇄 도메인이고; 여기서 융합 단백질은 하나의 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드를 포함하고; 여기서 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 N-말단은 2개의 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 융합된다 (예를 들어, 본 개시내용의 링커를 통해 공유적으로 융합됨). 일부 구현예에서, 각각의 중쇄는 경쇄와 쌍을 이룬다. 일부 구현예에서, 각각의 중쇄의 VH 도메인은 각각 쌍을 이루는 경쇄의 VL 도메인과 항원 결합 부위를 형성한다.
- [0164] 일부 구현예에서, 융합 단백질의 상기 제1 및 제2 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 효과기 기능을 감소시키기 위한 하기 Fc 돌연변이 중 하나 이상을 함유한다: L234A, L235A, G237A, 및 K322A. 일부 구현예에서, 융합 단백질의 상기 제1 및 제2 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 효과기 기능을 감소시키기 위한 하기 Fc 돌연변이 중 하나 이상을 함유한다: L234A, L235A, 및 G237A. 일부 구현예에서, 융합 단백질의 상기 제1 및 제2 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 효과기 기능을 감소시키기 위한 하기 Fc 돌연변이 중 하나 이상을 함유한다: L234A, L235A, G237A, 및 K322A. 일부 구현예에서, 융합 단백질의 상기 제1 및 제2 Fc 도메인은 이중이량체 형성을 촉진하기 위해 하기 아미노산 치환을 함유한다: Y349C/T366W (노브) 및 S354C, T366S, L368A 및 Y407V (홀). 일부 구현예에서, 항체 Fc 도메인 중 하나 또는 둘 모두는 C-말단 리신을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인이다.
- [0165] 일부 구현예에서, 이중특이성 항체는 절반-항체로부터 생산 후 조립에 의해 생성될 수 있으며, 이로써 중쇄 및 경쇄 짝짓기 오류 문제를 해결할 수 있다. 이러한 항체는 종종 절반-항체의 이중이량체화를 선호하는 변형을 포함한다. 예시적인 시스템은 노브-인투-홀, IgG1 (EEE - RRR), IgG2 (EEE - RRRR) (Strop et al. J Mol Biol (2012)) 및 듀오바디 (F405L-K409R)를 포함하지만, 이제 제한되지 않는다. 이 경우, 절반-항체는 별도의 세포주에서 개별적으로 생산되어 정제된다. 그런 다음 정제된 항체를 약하게 환원시켜 절반-항체를 얻은 다음 이중특이성 항체로 조립하였다. 그런 다음 이중이량체 이중특이성 항체를 통상적인 정제 방법을 사용하여 혼합물로부터 정제하였다.
- [0166] 일부 구현예에서, 우선적 사슬 짝짓기에 의존하지 않는 이중특이성 항체 생성에 대한 전략이 또한 사용될 수 있다. 이러한 전략은 일반적으로 이중이량체가 동종이량체와 구별되는 생화학적 또는 생물물리학적 특성을 갖도록 하는 방식으로 항체에 유전적 변형을 도입하는 것을 포함한다; 따라서 사후 조립 또는 발현된 이중이량체는 동종이량체로부터 선택적으로 정제될 수 있다. 한 가지 예는 IgG1 CH3 도메인에 H435R/Y436F를 도입하여 단백질 A 수지에 대한 Fc 결합을 폐지한 다음 야생형 Fc와 함께 H435R/Y436F 변이체를 공동 발현하는 것이었다. H435R/Y436F의 2 카피를 함유하는 생성된 동종이량체 항체는 단백질 A 컬럼에 결합할 수 없는 반면, H435R/Y436F 돌연변이의 1 카피를 포함하는 이중이량체 항체는 동종이량체 야생형 항체의 강한 상호 작용과 비교하여 단백질 A에 대해 감소된 친화도를 가질 것이다 (Tustian et al Mabs 2016). 다른 예는 카파/람다 항체 (Fischer et al., Nature Communication 2015) 및 각 사슬에 차등 전하 도입 (E357Q, S267K 또는 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D) (US 2018/0142040 A1; (Strop et al. J Mol Biol (2012)))를 포함한다.
- [0167] 일부 구현예에서, 이중특이성 항체는 면역글로불린의 중쇄 또는 경쇄에 대한 추가 결합 부위의 융합을 통해 생성될 수 있다. 추가 결합 부위의 예는 가변 영역, scFv, Fab, VHH, 및 펩티드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0168] 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체 결합을 변형시키는 이중이량체 돌연변이 및/또는 돌연변이들은 Fc 안정성을 감소시켰다. 따라서 Fc 영역에 추가 돌연변이를 추가하여 안정성을 증가시켰다. 예를 들어, A287C 및 L306C, V259C 및 L306C, R292C 및 V302C, 및 V323C 및 I332C와 같은 이황화 결합 쌍이 하나 이상 Fc 영역에 도입된다. 또 다른 예는 힌지 디설파이드를 안정화시키기 위해 S228P를 IgG4 기반 이중특이성 항체에 도입하는 것이다. 추가 예에는 Fc 안정성 및 응집 저항성을 향상시키기 위해 K338I, A339K, 및 K340S 돌연변이를 도입하는 것이 포함된다 (Gao et al, 2019 Mol Pharm. 2019;16:3647).
- [0169] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 화학적 링커이다

(예를 들어, Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996에 개시된 것 참조). 합성 화학 링커는 펩티드를 가교시키기 위해 통상적으로 사용되는 가교제, 예를 들어, N-히드록시 숙신이미드(NHS), 디숙신이미딜 수베레이트(DSS), 비스(숙신이미딜) 수베레이트 (BS3), 디티오비스(숙신이미딜 프로피오네이트) (DSP), 디티오비스(숙신이미딜 프로피오네이트) (DTSSP), 에틸렌 글리콜 비스(숙신이미딜 숙시네이트) (EGS), 에틸렌 글리콜 비스(설포숙신이미딜 숙시네이트) (설포-EGS), 디숙신이미딜 타르트레이트 (DST), 디설포숙신이미딜 타르트레이트 (설포-DST), 비스[2- (숙신이미독시카보닐옥시)에틸] 설포(BSOCOES), 및 비스[2- (숙신이미독시카보닐옥시)에틸] 설포(설포-BSOCOES)을 포함한다.

[0170] 일부 구현예에서, 링커는 아미노산- 또는 펩티드 기반 링커이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 적어도 5개 아미노산 길이, 또는 5 내지 100개, 또는 10 내지 50개 아미노산 길이를 갖는 펩티드이다. 한 구현예에서, 상기 펩티드 링커는 G, S, GS, SG, SGG, GGS, 및 GSG (with G=글리신 및 S=세린). 일부 구현예에서, 링커는 서열 (GGGS)xGn (서열 번호 74), (GGGS)xGn (서열 번호 75), (GGGS)xGn (서열 번호 76), S(GGGS)xGn (서열 번호 386), S(GGGS)xGn (서열 번호 387), 또는 S(GGGS)xGn (서열 번호 388)을 포함하고, 여기서 x=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고, 여기서 n=0, 1, 2 또는 3이다. 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGSGGGSGGGSGGG (서열 번호 79), SGGSGGGSGGGSGGG (서열 번호 77), 또는 SGGSGGGSGGGSGGG (서열 번호 78)를 포함한다.

[0171] 항원 결합 분자

[0172] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항원 결합 분자는 CD8a 상의 에피토프에 결합하며 여기서 CD8a에 대한 항원 결합 분자의 결합은 표적 세포 또는 항원 제시 세포 상의 MHC 클래스 I 분자와 CD8aa 또는 CD8ab의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항원 결합 분자는 CD8b 상의 에피토프에 결합하며 항원 결합 분자의 CD8b에 대한 결합은 표적 세포 또는 항원 제시 세포 상의 MHC 클래스 I 분자와 CD8ab의 상호작용을 차단하지 않는다.

[0173] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 인간 CD8에 결합하고, CD8에 대한 융합 단백질의 결합은 CD8과 MHC 클래스 I의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항원 결합 분자는 CD8ab 상의 에피토프에 결합하고, 여기서 CD8ab에 대한 항원 결합 분자의 결합은 표적 세포 또는 항원 제시 세포 상의 MHC 클래스 I 분자와 CD8aa 또는 CD8ab의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항원 결합 분자는 CD8a 상의 에피토프에 결합하고 여기서 항원 결합 분자의 CD8a에 대한 결합은 표적 세포 또는 항원 제시 세포 상의 MHC 클래스 I 분자와 CD8ab의 상호작용을 차단하지 않는다.

[0174] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 인간 CD8에 결합하고, CD8에 대한 융합 단백질의 결합은 CD8과 MHC 클래스 I의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항원 결합 분자는 CD8 α 상의 에피토프에 결합하고 CD8 α에 대한 항원 결합 분자의 결합은 표적 세포 또는 항원 제시 세포 상의 MHC 클래스 I 분자와 CD8 α α 또는 CD8 α β의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항원 결합 분자는 CD8 β 상의 에피토프에 결합하고 CD8 β에 대한 항원 결합 분자의 결합은 표적 세포 또는 항원 제시 세포 상의 MHC 클래스 I 분자와 CD8 α β의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질이 CD8과 MHC 클래스 I의 상호작용을 차단하는지 여부는 예를 들어, 항-CD8 항체 또는 융합 단백질의 존재 또는 부재에서 CD8+ T 세포의 활성화 상태를 검정함으로써 (예를 들어, 항원 자극시) 검정될 수 있다.

[0175] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 EVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGFTFSNYYMAWVRQAPTKGLEWVAYINTGGGTTYRDSVKGRFTISRDDAKSTLYLQMDSLRSEDATYYCTTAIGY YFDYWQGQVMVTSS (서열 번호 102)의 서열을 포함하는 VH 도메인 및 DIQLTQSPASLSASLGTVSIECLASEDIYSYLAWYQQKPGKSPQVLIYAANRLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISGMQPEDEGDYFCLQGSKFPYTFGAGT KLELK (서열 번호 103)의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 EVKLQESGSLVQPSQTLSTLTCVSGFSLISDSVHWVRQPPGKLEWVGGIWADGSTDYNALSRLSISRDTSKSQGFLKMNSLQTDATYFCTSNRESY YFDYWQGQTMVTSS (서열 번호 104)의 서열을 포함하는 VH 도메인 및 DIQMTQSPASLSASLGDKVTITCQASQNDKYIAWYQQKPGKAPRQLIHYTSTLVSGTPSRFSGSGSGRDYSFSSIVESEDIASYYCLQYDTLYTFGAGTK LELK (서열 번호 105)의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 EVKLQESGSLVQPSQTLSTLTCVSGFSLISDSVHWVRQPPGKLEWVGGIWADGSTDYNALSRLSISRDTSKSQGFLKMNSLQTDATYFCTSARESY YFDYWQGQTMVTSS (서열 번호 106)의 서열을 포함하는 VH 도메인 및

DIQMTQSPASLSASLGDKVTITCQASQNIIDKYIAWYQQKPGKAPRQLIHYTSTLVSGTPSRFSGSGSGRSDYFSISSVESEDIASYYCLQYATLYTFGAGTKLELK (서열 번호 107)의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 EVQLVESGGALVQGRSLKLSAASGLTFSDCYMAWVRQTPKGLEWVSYISSDGGSTYYGDSVKGRFTISRDNASTLYLQMNSLRSEDMATYYCACATDLSSYWSFDFWGPGMTVTVSS (서열 번호 108)의 서열을 포함하는 VH 도메인 및 DIQMTQSPSSLPVSLGERVTISCRASQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIYHTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISSELPEDFAMYYCQQDATFPLTFGSGTKLEIK (서열 번호 109)의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0176] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 58의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 59의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 62의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 63의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 64의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 65의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 66의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 67의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 68의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 69의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 70의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 71의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 72의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 73의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 185의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 186의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 245의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 246의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 247의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 248의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 249의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 250의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 251의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 252의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 253의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 254의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 255의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 256의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질은 서열 번호 257의 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고 서열 번호 258의 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0177] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항원 결합 분자 (및 융합 단백질)은 인간 CD8b 및/또는 인간 CD8ab에 특이적으로 결합한다.

[0178] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 인간 항체 또는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 인간화 항체 또는 항체 단편이다.

[0179] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 예를 들어, 자연 살해 (NK) 세포 (예를 들어, 인간 NK 세포)에서 발현되는 인간 CD8a 및/또는 인간 CD8aa에 대한 이의 결합보다 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 또는 적어도 200배 더 높은 친화도로 인간 CD8b 및/또는 인간 CD8ab에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 예를 들어, 자연 살해 (NK) 세포에서 발현되는 인간 CD8a 및/또는 인간 CD8aa에 대한 이의 결합보다 적어도 10배 더 높은 친화도로 인간 CD8b 및/또는 인간 CD8ab에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 인간 CD8b 및/또는 인간 CD8ab는 인간 세포, 예를 들어, 인간 T 세포의 표면에서 발현된다.

[0180] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 그의 표면에 인간 CD8ab 이중이량체를 발현하는 세포 (예를 들어, 인간 T 세포)에 1000nM 미만인 EC50으로 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 인간 CD8+ T 세포에 특이적으로 결합한다.

[0181] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH

- [0187] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 70의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/하거나 VL 도메인은 서열 번호 71의 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v6의 1, 2, 또는 3개의 중쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v6의 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간이다.
- [0188] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 72의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/하거나 VL 도메인은 서열 번호 73의 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v7의 1, 2, 또는 3개의 중쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v7의 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간이다.
- [0189] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 X_1X_2 AIS의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1 은 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G이고, 여기서 X_2 는 Y, L, H, 또는 F이고 (서열 번호 259), $X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFX_{11}G$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 G 또는 H이고, X_2 는 I 또는 F이고, X_3 는 I, N, 또는 M이고, X_4 는 G, N, H, S, R, I, 또는 A이고, X_5 는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y이고, X_6 는 A, D, 또는 G이고, X_7 은 T, E, K, V, Q, 또는 A이고, X_8 은 A 또는 T이고, X_9 은 N 또는 K이고, X_{10} 은 A 또는 N이고, X_{11} 은 Q 또는 T이고 (서열 번호 260), 그리고 $X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인, 여기서 X_1 은 D 또는 A이고, X_2 는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F이고, X_3 는 A, L, P, 또는 Y이고, X_4 는 I 또는 L이고, X_5 는 R, A, Q, 또는 S이고, X_6 는 A 또는 D이고, 그리고 X_7 은 D, E, A, 또는 S이고 (서열 번호 261) 그리고 $X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 여기서 X_1 은 R 또는 G이고, X_2 는 A 또는 T이고, X_3 는 Q 또는 E이고, X_4 는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q이고, X_5 는 Y 또는 S이고, X_6 는 A 또는 V이고 (서열 번호 262), $GX_1X_2X_3LX_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 여기서 X_1 은 A 또는 S이고, X_2 는 T, S, E, Q, 또는 D이고, X_3 는 N, R, A, E, 또는 H이고, X_4 는 Q 또는 A이고, X_5 는 S 또는 D이고 (서열 번호 263), 그리고 $QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함하고, 여기서 X_1 은 S, N, D, Q, A, 또는 E이고, X_2 는 T, I, 또는 S이고, X_3 는 Y, L, 또는 F이고, X_4 는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y이고, X_5 는 A, T, R, S, K, 또는 Y이다 (서열 번호 264). 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (서열 번호 274)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGQGLEWMG (서열 번호 275)를 포함하는 FW-2, 서열 RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호 276)를 포함하는 FW-3, 및/또는 the 서열 WGQGTILTVTSS (서열 번호 277)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC (서열 번호 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK (서열 번호 292)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.
- [0190] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 245의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나 VL 도메인은 서열 번호 246의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v9의 1, 2, 또는

3개의 중쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v9의 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 245의 서열로부터 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 246의 서열로부터 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (서열 번호 274)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGQGLEWMG (서열 번호 275)를 포함하는 FW-2, 서열 RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호 276)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTILTVSS (서열 번호 277)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC (서열 번호 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK (서열 번호 292)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0191] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 251의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/하거나 VL 도메인은 서열 번호 252의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 251의 아미노산 서열을 포함하며; VL 도메인은 서열 번호 252의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v12의 1, 2, 또는 3개의 중쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v12의 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 251의 서열로부터 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 252의 서열로부터 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (서열 번호 274)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGQGLEWMG (서열 번호 275)를 포함하는 FW-2, 서열 RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호 276)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTILTVSS (서열 번호 277)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC (서열 번호 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK (서열 번호 292)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0192] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 253의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/하거나 VL 도메인은 서열 번호 254의 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v13의 1, 2, 또는 3개의 중쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v13의 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 253의 서열로부터 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 254의 서열로부터 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (서열 번호 274)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGQGLEWMG (서열 번호 275)를 포함하는 FW-2, 서열 RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호 276)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTILTVSS (서열 번호 277)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC (서열 번호 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK (서열 번호 292)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0193] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 X_1YX_2MS 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1 은 S, D, E, A, 또는 Q이고 X_2 는 A, G, 또는 T이고 (서열 번호 268), $DIX_1X_2X_3GX_4X_5TX_6YADSVKG$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 T, N, S, Q, E, H, R, 또는 A이고, X_2 는 Y, W, F, 또는 H이고, X_3 는 A, S, Q, E, 또는 T이

고, X_4 는 G 또는 E이고, X_5 는 S 또는 I이고, X_6 는 A 또는 G이고 (서열 번호 269), 그리고 $X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인, 여기서 X_1 은 S 또는 A이고, X_2 는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R이고, X_3 는 A, N, S, 또는 G이고, X_4 는 A, V, R, E, 또는 S이고, X_5 는 D 또는 S이고, X_6 는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L이고, X_7 은 L, F, 또는 M이고, X_8 은 I, Y, 또는 V이고 (서열 번호 270) 그리고 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열 번호 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMTVSS (서열 번호 284) 또는 WGQGTILTVSS (서열 번호 285)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC (서열 번호 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK (서열 번호 296)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0194] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 247의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/하거나 VL 도메인은 서열 번호 248의 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v10의 1, 2, 또는 3개의 중쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v10의 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 247의 서열로부터 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 248의 서열로부터 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열 번호 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMTVSS (서열 번호 284) 또는 WGQGTILTVSS (서열 번호 285)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC (서열 번호 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK (서열 번호 296)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0195] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 249의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/하거나 VL 도메인은 서열 번호 250의 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 249의 아미노산 서열을 포함하며; VL 도메인은 서열 번호 250의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v11의 1, 2, 또는 3개의 중쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v11의 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 249의 서열로부터 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 250의 서열로부터 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열 번호 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMTVSS (서열 번호 284) 또는 WGQGTILTVSS (서열 번호 285)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC (서열 번호 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK (서열 번호 296)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0196] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 255의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/하거나 VL 도메인은 서열 번호 256의 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v14의 1, 2, 또는 3개의 중쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v14의 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 255의 서열로부터 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 256의 서열로부터 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열 번호 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMTVSS (서열 번호 284) 또는 WGQGTILTVSS (서열 번호 285)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (서열 번호 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK (서열 번호 296)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0197] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 번호 257의 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/하거나 VL 도메인은 서열 번호 258의 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v15의 1, 2, 또는 3개의 중쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v15의 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR (예를 들어, 표 1-3에 나타난 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 257의 서열로부터 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 258의 서열로부터 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열 번호 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMTVSS (서열 번호 284) 또는 WGQGTILTVSS (서열 번호 285)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (서열 번호 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK (서열 번호 296)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0198] 항체 가변 도메인의 CDR 서열에 대한 다중 정의는 당업계에 공지되어 있다. 달리 명시되지 않는 한, CDR 서열은 본원에서 카바트의 정의에 따라 기술된다 (예를 들어, Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3 참조). 그러나, 다른 정의가 알려졌고 사용이 고려된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, CDR 서열은 초티아의 정의에 의해 기술될 수 있다 (예를 들어, Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987) 참조).

[0199] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하

는 CDR-L1, 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0200] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 $GX_1X_2FX_3X_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1 은 G, Y, S, 또는 A이고, X_2 는 T, S, G, R, N, 또는 H이고, X_3 는 S, T, R, H, Y, G, 또는 P이고, X_4 는 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G이고, X_5 는 Y, L, H, 또는 F임 (서열 번호 265), $X_1PX_2X_3X_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1 은 I, N, 또는 M이고, X_2 는 G, N, H, S, R, I, 또는 A이고, X_3 는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y이고, X_4 는 A, D, 또는 G이고, X_5 는 T, E, K, V, Q, 또는 A임 (서열 번호 266), 및 $X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1 은 D 또는 A이고, X_2 는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F이고, X_3 는 A, L, P, 또는 Y이고, X_4 는 I 또는 L이고, X_5 는 R, A, Q, 또는 S이고, X_6 는 A 또는 D이고, 그리고 X_7 은 D, E, A, 또는 S임 (서열 번호 267);을 포함하는 VH 도메인, 및 $X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 여기서 X_1 은 R 또는 G이고, X_2 는 A 또는 T이고, X_3 는 Q 또는 E이고, X_4 는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q이고, X_5 는 Y 또는 S이고, X_6 는 A 또는 V임 (서열 번호 262), $GX_1X_2X_3LX_4X_5$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 여기서 X_1 은 A 또는 S이고, X_2 는 T, S, E, Q, 또는 D이고, X_3 는 N, R, A, E, 또는 H이고, X_4 는 Q 또는 A이고, X_5 는 S 또는 D임 (서열 번호 263), 및 $QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ 의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3, 여기서 X_1 은 S, N, D, Q, A, 또는 E이고, X_2 는 T, I, 또는 S이고, X_3 는 Y, L, 또는 F이고, X_4 는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y이고, X_5 는 A, T, R, S, K, 또는 Y임 (서열 번호 264);을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS (서열 번호 278)를 포함하는 FW-1, 서열 AISWVRQAPGQGLEWMGGI (서열 번호 279)를 포함하는 FW-2, 서열 ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCAR (서열 번호 280)을 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTILVTSS (서열 번호 277)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC (서열 번호 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK (서열 번호 292)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0201] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS (서열 번호 278)를 포함하는 FW-1, 서열 AISWVRQAPGQGLEWMGGI

(서열 번호 279)를 포함하는 FW-2, 서열 ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호 280)을 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTILTVSS (서열 번호 277)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (서열 번호 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC (서열 번호 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK (서열 번호 292)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0202] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS (서열 번호 278)를 포함하는 FW-1, 서열 AISWVRQAPGQGLEWMGGI (서열 번호 279)를 포함하는 FW-2, 서열 ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호 280)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTILTVSS (서열 번호 277)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (서열 번호 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC (서열 번호 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK (서열 번호 292)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0203] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS (서열 번호 278)를 포함하는 FW-1, 서열 AISWVRQAPGQGLEWMGGI (서열 번호 279)를 포함하는 FW-2, 서열 ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호 280)을 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTILTVSS (서열 번호 277)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (서열 번호 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC (서열 번호 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK (서열 번호 292)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0204] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 GFTFX₁X₂Y의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X₁은 S, D, E, Q, S, 또는 A이고 X₂는 S, D, E, A, 또는 Q임 (서열 번호 271), X₁X₂X₃GX₄X₅의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X₁은 T, N, S, Q, E, H, R 또는 A이고, X₂는 Y, W, F, 또는 H이고, X₃는 A, S, Q, E, 또는 T이고, X₄는 G 또는 E이고, X₅는 S 또는 I임 (서열 번호 272), 및 X₁X₂X₃YX₄WX₅X₆AX₇DX₈의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X₁은 S 또는 A이고, X₂는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R이고, X₃는 A, N, S, 또는 G이고, X₄는 A, V, R, E, 또는 S이고, X₅는 D 또는 S이고, X₆는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L이고, X₇은 L, F, 또는 M이고, X₈은 I, Y, 또는 V임 (서열 번호 273);을 포함하는 VH 도메인, 및 RASQSVSSNLA (서열 번호 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT (서열 번호 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT (서열 번호 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 286)를 포함하는 FW-1, 서열 AMSWVRQAPGKGLEWVSDI (서열 번호 287)를 포함하는 FW-2, 서열 TAYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호 288)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMTVTVSS (서열 번호 284) 또는 WGQGTILTVTVSS (서열 번호 285)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (서열 번호 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLIY (서열 번호 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFATYYC (서열 번호 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK (서열 번호 296)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0205] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 286)를 포함하는 FW-1, 서열 AMSWVRQAPGKGLEWVSDI (서열 번호 287)를 포함하는 FW-2, 서열 TAYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호 288)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMTVTVSS (서열 번호 284) 또는 WGQGTILTVTVSS (서열 번호 285)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (서열 번호 293)를 포함하는

FW-1, 서열 WYQKPGQAPRLLIY (서열 번호 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK (서열 번호 296)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다.

[0206]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD8 항체는 서열 번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열 번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함하는 VH 도메인 및 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAAS (서열 번호 286)를 포함하는 FW-1, 서열 AMSWVRQAPGKGLEWVSDI (서열 번호 287)를 포함하는 FW-2, 서열 TAYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호 288)을 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMTVSS (서열 번호 284) 또는 WGQGTSLTVSS (서열 번호 285)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VL 도메인은 서열 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (서열 번호 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQKPGQAPRLLIY (서열 번호 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK (서열 번호 296)를 포함하는 FW-4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 1에 열거된 단일 항체의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인 및 표 1에 열거된 단일 항체의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 제공한다. 예를 들어, 항-CD8 항체는 표 1에 나타난 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, xhCD8v15, V9 패밀리, 또는 V11 패밀리 중 6개의 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 2에 열거된 단일 항체의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인 및 표 2에 열거된 단일 항체의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 제공한다. 예를 들어, 항-CD8 항체는 표 2에 나타난 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, xhCD8v15, V9 패밀리, 또는 V11 패밀리 중 6개의 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 1에 열거된 단일 항체의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인 및 표 1에 열거된 단일 항체의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 융합 단백질의 항-CD8 항체는 표 1에 나타난 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, xhCD8v15, V9 패밀리, 또는 V11 패밀리 중 6개의 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 2에 열거된 단일 항체의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인 및 표 2에 열거된 단일 항체의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 제공한다 (일부 구현예에서, VH 및 VL 도메인은 표 3에 열거된 동일한 단일 항체로부터 유래함). 예를 들어, 항-CD8 항체는 표 3에 나타난 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, 또는 xhCD8v15의 VH 및 VL를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 3에 열거된 VH 도메인의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인 및 표 3에 열거된 VL 도메인의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다 (일부 구현예에서, VH 및 VL 도메인은 표 3에 열거된 동일한 단일 항체로부터 유래함). 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 3에 열거된 단일 항체에 대한 VH 도메인 서열 및 VL 도메인 서열을 포함하는 항-CD8 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 3에 열거된 단일 항체에 대한 VH 도메인 서열 및 VL 도메인 서열을 포함하는 항-CD8 항체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 융합 단백질의 항-CD8 항체는 표 3에 열거된 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, 또는 xhCD8v15의 VH 및 VL를 포함한다.

[0207] 표 1. 항-CD8 항체 CDR (카뎃)

이름	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
xhCD8v1	KYTMH (서열 번호:110)	HFNPNNND ETKYNQK FTG (서열 번호:111)	DGLGLRL FAD (서열 번호:112)	GASENIYG ALN (서열 번호:4)	GATNLAD (서열 번호:5)	QNILDTP WT (서열 번호:6)
xhCD8v1.1	KY AIS (서열 번호:7)	HFNPNNND ETKYNQK FQG (서열 번호:8)	DGLGLRL FAD (서열 번호:9)	RASENIYG ALN (서열 번호:10)	GATNLAD (서열 번호:11)	QNILDTP WT (서열 번호:12)
xhCD8v2	NFAIS (서열 번호:13)	GIIPGHAK ANYAQKF QG (서열 번호:14)	DGLGIRLF AD (서열 번호:15)	RASQEIYG ALN (서열 번호:16)	GATNLQS (서열 번호:17)	QDIYDAP WT (서열 번호:18)
xhCD8v3	KFAIS (서열 번호:19)	GIIPGHAK ANYAQKF QG (서열 번호:20)	DGLGIRLF AD (서열 번호:21)	RASQEIYG ALN (서열 번호:22)	GATNLQS (서열 번호:23)	QDIYDAP WT (서열 번호:24)
xhCD8v4	KY AIS (서열 번호:25)	GIIPGHAK ANYAQKF QG (서열 번호:26)	DGLGIRLF AD (서열 번호:27)	RASQKIYG ALN (서열 번호:28)	GATNLQS (서열 번호:29)	QNTYDTP WT (서열 번호:30)
xhCD8v5	GHAIS (서열 번호:31)	GIIPGHAK ANYAQKF QG (서열 번호:32)	DGLGIRLF AD (서열 번호:33)	RASQKIYG ALN (서열 번호:34)	GATNLQS (서열 번호:35)	QNTYDTP WT (서열 번호:36)
xhCD8v6	DYGMS (서열 번호:37)	DINWSGEI TAYADSV KG (서열 번호:38)	SNSYRWD DALDI (서열 번호:39)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)
xhCD8v7	DYAMH (서열 번호:43)	VISYDGSN KYYADSV KG (서열 번호:44)	DRIGWYD YDAFDI (서열 번호:45)	RASHSVG SNLA (서열 번호:46)	DASNRAT (서열 번호:47)	QQRSNWP PT (서열 번호:48)
xhCD8v8	SYWMN (서열 번호:177)	QIYPGDD TNYNGKF KG (서열 번호:178)	SGAAFSS YYAMDY (서열 번호:179)	RASENIYS NLA (서열 번호:180)	AATNLAD (서열 번호:181)	QHFWGTP WT (서열 번호:182)
xhCD8v9	SYAIS (서열 번호:225)	GIIPGAAT ANYAQKF QG (서열 번호:226)	DAAGIRLF AD (서열 번호:227)	RASQEIYG ALN (서열 번호:16)	GATNLQS (서열 번호:17)	QSTYDAP WT (서열 번호:228)

[0208]

xbCD8v10	SYAMS (서열 번호:229)	DITYAGGS TAYADSV KG (서열 번호:230)	SNAYAWD DALDI (서열 번호:231)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)
xbCD8v11	SYAMS (서열 번호:229)	DITYAGGS TAYADSV KG (서열 번호:230)	SNAYAWD DALDI (서열 번호:231)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)
xbCD8v12	SYAIS (서열 번호:225)	GIIPGYAT ANYAQKF QG (서열 번호:232)	DAAGIRLF AD (서열 번호:233)	RASQSIYG ALN (서열 번호:234)	GASNLQS (서열 번호:235)	QSTYTAP WT (서열 번호:236)
xbCD8v13	SYAIS (서열 번호:225)	GIIPGYAT ANYAQKF QG (서열 번호:232)	DAAGIRLF AD (서열 번호:233)	RASQEIYG ALN (서열 번호:16)	GATNLQS (서열 번호:17)	QSTYDAP WT (서열 번호:228)
xbCD8v14	SYAMS (서열 번호:229)	DISYAGGS TAYADSV KG (서열 번호:237)	SNAYAWD DALDI (서열 번호:231)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)
xbCD8v15	SYAMS (서열 번호:229)	DISYAGGS TAYADSV KG (서열 번호:237)	SNAYAWD DALDI (서열 번호:231)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)
V9 패밀리	X ₁ X ₂ AIS X ₁ 은 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G 이고 X ₂ 는 Y, L, H, 또는 F 이다 (서열 번호:259)	X ₁ X ₂ X ₃ PX ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ YX ₁₀ QKFX X ₁ 은 G X ₂ 는 G 또는 H, X ₂ 는 I 또는 F 이고, X ₃ 는 I, N, 또는 M 이고, X ₄ 는 G, N, H, S, R, I, 또는 A 이고, X ₅ 는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y 이고, X ₆ 는 A, D, 또는 G 이고, X ₇ 은 T, E, K, V, Q, 또는 A 이고,	X ₁ X ₂ X ₃ GX ₄ X ₅ LFX ₆ X ₇ X ₁ 은 D 또는 A 이고, X ₂ 는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F 이고, X ₃ 는 A, L, P, 또는 Y 이고, X ₄ 는 I 또는 L 이고, X ₅ 는 R, A, Q, 또는 S 이고, X ₆ 은 A 또는 D 이고, X ₇ 은 D, E, A, 또는 S 이다 (서열 번호:261)	X ₁ X ₂ SX ₃ X ₄ I X ₅ GX ₆ LN X ₁ 은 R 또는 G 이고, X ₂ 는 A 또는 T 이고, X ₃ 는 Q 또는 E 이고, X ₄ 는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q 이고, X ₅ 는 Y 또는 S 이고, X ₆ 는 A 또는 V 이다 (서열 번호:262)	GX ₁ X ₂ X ₃ LX X ₄ X ₅ X ₁ 은 A 또는 S 이고, X ₂ 는 T, S, E, Q, 또는 D 이고, X ₃ 는 N, R, A, E, 또는 H 이고, X ₄ 는 Q 또는 A 이고, X ₅ 는 S 또는 D 이다 (서열 번호:263)	QX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ PWT X ₁ 은 S, N, D, Q, A, 또는 E 이고, X ₂ 는 T, I, 또는 S 이고, X ₃ 는 Y, L, 또는 F 이고, X ₄ 는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y 이고, X ₅ 는 A, T, R, S, K, 또는 Y 이다 (서열 번호:264)

[0209]

		X ₈ 은 A 또는 T 이고, X ₉ 은 N 또는 K, X ₁₀ 은 A 또는 N 이고, X ₁₁ 은 Q 또는 T 이다 (서열 번호:260)				
V11 패밀리	X ₁ YX ₂ MS X ₁ 은 S, D, E, A, 또는 Q 이다 X ₂ 는 A, G, 또는 T 이다 (서열 번호:268)	DIX ₁ X ₂ X ₃ G X ₄ X ₅ TX ₆ Y ADSVKG X ₁ 은 T, N, S, Q, E, H, R, 또는 A 이고, X ₂ 는 Y, W, F, 또는 H 이고, X ₃ 는 A, S, Q, E, 또는 T 이고, X ₄ 는 G 또는 E 이고, X ₅ 는 S 또는 I 이고, X ₆ 는 A 또는 G 이다 (서열 번호:269)	X ₁ X ₂ X ₃ YX ₄ WX ₅ X ₆ AX ₇ DX ₈ X ₁ 은 S 또는 A 이고, X ₂ 는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R 이고, X ₃ 는 A, N, S, 또는 G 이고, X ₄ 는 A, V, R, E, 또는 S 이고, X ₅ 는 D 또는 S 이고, X ₆ 는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L 이고, X ₇ 은 L, F, 또는 M 이고, X ₈ 은 I, Y, 또는 V 이다 (서열 번호:270)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)

[0210]

[0211] 표 2. 항-CD8 항체 CDR (초티아)

이름	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
xhCD8v1	GYTFTKY (서열 번호:49)	NPNNDE (서열 번호:50)	DGLGLRL FAD (서열 번호:3)	GASENIYG ALN (서열 번호:4)	GATNLAD (서열 번호:5)	QNILDTP WT (서열 번호:6)
xhCD8v1.1	GYTFTKY (서열 번호:49)	NPNNDE (서열 번호:50)	DGLGLRL FAD (서열 번호:9)	RASENIYG ALN (서열 번호:10)	GATNLAD (서열 번호:11)	QNILDTP WT (서열 번호:12)
xhCD8v2	GYRFHNF (서열 번호:51)	IPGHAK (서열 번호:52)	DGLGIRLF AD (서열 번호:15)	RASQEIYG ALN (서열 번호:16)	GATNLQS (서열 번호:17)	QDIYDAP WT (서열 번호:18)
xhCD8v3	GSRFYKF (서열 번호:53)	IPGHAK (서열 번호:52)	DGLGIRLF AD (서열 번호:21)	RASQEIYG ALN (서열 번호:22)	GATNLQS (서열 번호:23)	QDIYDAP WT (서열 번호:24)
xhCD8v4	GYTFTKY (서열 번호:49)	IPGHAK (서열 번호:52)	DGLGIRLF AD (서열 번호:27)	RASQKIYG ALN (서열 번호:28)	GATNLQS (서열 번호:29)	QNTYDTP WT (서열 번호:30)
xhCD8v5	GSGFRGH (서열 번호:54)	IPGHAK (서열 번호:52)	DGLGIRLF AD (서열 번호:33)	RASQKIYG ALN (서열 번호:34)	GATNLQS (서열 번호:35)	QNTYDTP WT (서열 번호:36)
xhCD8v6	GFTFDDY (서열 번호:55)	NWSGEI (서열 번호:56)	SNSYRWD DALDI (서열 번호:39)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)
xhCD8v7	GFTFDDY (서열 번호:55)	SYDGSN (서열 번호:57)	DRIGWYD YDAFDI (서열 번호:45)	RASHSVG SNLA (서열 번호:46)	DASNRAT (서열 번호:47)	QQRSNWP PT (서열 번호:48)
xhCD8v8	GYAFSSY (서열 번호:183)	YPGDGD (서열 번호:184)	SGAAFSS YYAMDY (서열 번호:179)	RASENIYS NLA (서열 번호:180)	AATNLAD (서열 번호:181)	QHFWGTP WT (서열 번호:182)
xhCD8v9	GGTFSSY (서열 번호:238)	IPGAAT (서열 번호:239)	DAAGIRLF AD (서열 번호:233)	RASQEIYG ALN (서열 번호:16)	GATNLQS (서열 번호:17)	QSTYDAP WT (서열 번호:228)
xhCD8v10	GFTFSSY (서열 번호:240)	TYAGGS (서열 번호:241)	SNAYAWD DALDI (서열 번호:242)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)
xhCD8v11	GFTFSSY (서열 번호:240)	TYAGGS (서열 번호:241)	SNAYAWD DALDI (서열 번호:242)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)

[0212]

xhCD8v12	GGTFSSY (서열 번호:238)	IPGYAT (서열 번호:243)	DAAGIRLF AD (서열 번호:233)	RASQSIYG ALN (서열 번호:234)	GASNLQS (서열 번호:235)	QSTYTAP WT (서열 번호:236)
xhCD8v13	GGTFSSY (서열 번호:238)	IPGYAT (서열 번호:243)	DAAGIRLF AD (서열 번호:233)	RASQEIYG ALN (서열 번호:16)	GATNLQS (서열 번호:17)	QSTYDAP WT (서열 번호:228)
xhCD8v14	GFTFSSY (서열 번호:240)	SYAGGS (서열 번호:244)	SNAYAWD DALDI (서열 번호:242)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)
xhCD8v15	GFTFSSY (서열 번호:240)	SYAGGS (서열 번호:244)	SNAYAWD DALDI (서열 번호:242)	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)
V9 패밀리	GX ₁ X ₂ FX ₃ X ₄ X ₅ X ₁ 은 G, Y, S, 또는 A 이고, X ₂ 는 T, S, G, R, N, 또는 H 이고, X ₃ 는 S, T, R, H, Y, G, 또는 P 이고, X ₄ 는 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G 이고, X ₅ 는 Y, L, H, 또는 F 이다 (서열 번호:265)	X ₁ PX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₁ 은 I, N, 또는 M 이고, X ₂ 는 G, N, H, S, R, I, 또는 A 이고, X ₃ 는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y 이고, X ₄ 는 A, D, 또는 G 이고, X ₅ 는 T, E, K, V, Q, 또는 A 이다 (서열 번호:266)	X ₁ X ₂ X ₃ GX ₄ X ₅ LFX ₆ X ₇ X ₁ 은 D 또는 A 이고, X ₂ 는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F 이고, X ₃ 는 A, L, P, 또는 Y 이고, X ₄ 는 I 또는 L 이고, X ₅ 는 R, A, Q, 또는 S 이고, X ₆ 는 A 또는 D 이고, X ₇ 은 D, E, A, 또는 S 이다 (서열 번호:267)	X ₁ X ₂ SX ₃ X ₄ I X ₅ GX ₆ LN X ₁ 은 R 또는 G 이고, X ₂ 는 A 또는 T 이고, X ₃ 는 Q 또는 E 이고, X ₄ 는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q 이고, X ₅ 는 Y 또는 S 이고, X ₆ 는 A 또는 V 이다 (서열 번호:262)	GX ₁ X ₂ X ₃ LX ₄ X ₅ X ₁ 은 A 또는 S 이고, X ₂ 는 T, S, E, Q, 또는 D 이고, X ₃ 는 N, R, A, E, 또는 H 이고, X ₄ 는 Q 또는 A 이고, X ₅ 는 S 또는 D 이다 (서열 번호:263)	QX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ PWT X ₁ 은 S, N, D, Q, A, 또는 E 이고, X ₂ 는 T, I, 또는 S 이고, X ₃ 는 Y, L, 또는 F 이고, X ₄ 는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y 이고, X ₅ 는 A, T, R, S, K, 또는 Y 이다 (서열 번호:264)
V11 패밀리	GFTFX ₁ X ₂ Y X ₁ 은 S, D, E, Q, S, 또는 A 이고 X ₂ 는 S, D, E, A, 또는 Q 이다	X ₁ X ₂ X ₃ GX ₄ X ₅ X ₁ 은 T, N, S, Q, E, H, R 또는 A 이고, X ₂ 는 Y, W, F, 또는 H 이고,	X ₁ X ₂ X ₃ YX ₄ WX ₅ X ₆ AX ₇ DX ₈ X ₁ 은 S 또는 A 이고, X ₂ 는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R 이고,	RASQSVS SNLA (서열 번호:40)	GASSRAT (서열 번호:41)	QQYGSSP PVT (서열 번호:42)

[0213]

	(서열 번호:271)	X ₃ 는 A, S, Q, E, 또는 T 이고, X ₄ 는 G 또는 E 이고, X ₅ 는 S 또는 I 이다 (서열 번호:272)	X ₃ 는 A, N, S, 또는 G 이고, X ₄ 는 A, V, R, E, 또는 S 이고, X ₅ 는 D 또는 S 이고, X ₆ 는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L 이고, X ₇ 은 L, F, 또는 M 이고, X ₈ 은 I, Y, 또는 V 이다 (서열 번호:273)			

[0214]

[0215] 표 3. 항-CD8 항체 가변 도메인 서열

이름	VH	VL
xhCD8v1	QVHLQQSGPELVKPGASVKMSCKTS GYTFTKYTMHWVKQGHEESLEWIG HFNPNNDETKYNQKFTGKATLTVD KSSTTAYMELRSLTSDDSALYYCAR DGLGLRLFADWGQGTITVSA (서열 번호:58)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCGAS ENIYGALNWWYQRKQKSPQLLIFGAT NLADGVSSRFSGSGSDRQYSLKISSL HPDDVATYYCQNILDTPWTFGGGTK LEIK (서열 번호:59)
xhCD8v1.1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS GYTFTKYAISWVRQAPGQGLEWMG HFNPNNDETKYNQKFGGRVTITADE STSTAYMELSSLRSED TAVYYCARD GLGLRLFADWGQGT LVTVSS (서열 번호:60)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS ENIYGALNWWYQKPGKAPKLLIYGAT NLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQNILDTPWTFGGGTK LEIK (서열 번호:61)
xhCD8v2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS GYRFHNFAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPGHAKANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSED TAVYYCARDGL GIRLFADWGQGT LVTVSS (서열 번호:62)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS QEIYGALNWWYQKPGKAPKLLIYGAT NLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQDIYDAPWTFGGGTK VEIK (서열 번호:63)
xhCD8v3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS GSRFYKFAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPGHAKANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSED TAVYYCARDGL GIRLFADWGQGT LVTVSS (서열 번호:64)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS QEIYGALNWWYQKPGKAPKLLIYGAT NLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQDIYDAPWTFGGGTK VEIK (서열 번호:65)
xhCD8v4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS GYTFTKYAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDG LGIRLFADWGQGT LVTVSS (서열 번호:66)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS QKIYGALNWWYQKPGKAPKLLIYGA TNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQNTYDTPWTFGGG TKVEIK (서열 번호:67)
xhCD8v5	QVQLVESGGGAVRPGGSLRLSCAAS GSGFRGHAIWVRQAPGQGLEWMGG IIPGHAKANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSED TAVYYCARDGL GIRLFADWGQGT LVTVSS (서열 번호:68)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS QKIYGALNWWYQKPGKAPKLLIYGA TNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQNTYDTPWTFGGG TKVEIK (서열 번호:69)
xhCD8v6	EVQLVESGGGAVRPGGSLRLSCAAS GFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVS DINWSGEITAYADSVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARSN SYRWDDALDIWGQGTMTVTVSS (서열 번호:70)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQYQGSSPPVTFGQGTK VEIK (서열 번호:71)
xhCD8v7	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS GFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKDR IGWYDYDAFDIWGQGTMTVTVSS (서열 번호:72)	EIVLTQSPATLSVTPGEGATLSCRAS HSVGSNLAWYQKPGQAPRLLIYDA SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDLAVYYCQQRSNWPPTFGQGTR LEIK (서열 번호:73)

[0216]

xhCD8v8 QVQLQQSGAELVRPGSSVKISKASG YAFSSYWMNWVKQRPQGLEWIGQI YPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKSS STAYMQLSSLTSEDSAVYFCARSGA AFSSSYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:185)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRAS ENIYSNLAWYQQKQKSPQLLVYAA TNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINS LQSEDFGSYYCQHFWGTPWTFGGG TKLEIK (서열 번호:186)
xhCD8v9 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPGAATANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDYAVYYCARDAA GIRLFADWGQGTTLVTVSS (서열 번호:245)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS QEYIGALNWYQQKPGKAPKLLIYGAT NLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSL QPEDFATYYCQSTYDAPWTFGGGK VEIK (서열 번호:246)
xhCD8v10 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSN AYAWDDALDIWGQGTMTVTVSS (서열 번호:247)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLE PEDFAVYYCQYGSPPVTFGQGTK VEIK (서열 번호:248)
xhCD8v11 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSN AYAWDDALDIWGQGTMTVTVSS (서열 번호:249)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLE PEDFAVYYCQYGSPPVTFGQGTK VEIK (서열 번호:250)
xhCD8v12 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPGYATANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDYAVYYCARDAA GIRLFADWGQGTTLVTVSS (서열 번호:251)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS QSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGAS NLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSL QPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGK VEIK (서열 번호:252)
xhCD8v13 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPGYATANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDYAVYYCARDAA GIRLFADWGQGTTLVTVSS (서열 번호:253)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS QEYIGALNWYQQKPGKAPKLLIYGAT NLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSL QPEDFATYYCQSTYDAPWTFGGGK VEIK (서열 번호:254)
xhCD8v14 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS DISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSN AYAWDDALDIWGQGTMTVTVSS (서열 번호:255)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLE PEDFAVYYCQYGSPPVTFGQGTK VEIK (서열 번호:256)
xhCD8v15 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS DISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSN AYAWDDALDIWGQGTMTVTVSS (서열 번호:257)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLE PEDFAVYYCQYGSPPVTFGQGTK VEIK (서열 번호:258)

[0217]

[0218]

본원에 개시된 항-CD8 항체, 또는 항원 결합 도메인, 또는 항체 단편 중 임의의 하나를 포함하는 융합 단백질이 본원에서 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 다음을 포함한다

[0219]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 13에 열거된 단일 융합 단백질의 2개의 중쇄 서열 및 2개의 경쇄 서열을 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 여기서 중쇄 서열 중 하나는 IL-10 융합을 갖고 다른 중쇄 서열은 IL-10 융합이 없고, 2개의 경쇄 서열은 동일하다. 일부 구현예에서, IL-10 융합이 없는 중쇄 서열은 C 말단에 리신을 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 도 6에 나타난 형식 F이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 융합 단백질은 4개의 폴리펩티드 사슬을 포함하며, 여기서 (1) 제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하고; (2) 제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하고; (3) 제1 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 119의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하고; (4)

[illegible]

고, 제2 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 158의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 160의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩티드 사슬은 서열 번호 157의 아미노산 서열을 포함한다.

표 13.

이름	경쇄 서열	중쇄 서열 (IL10 융합 있음)	중쇄 서열 (IL10 융합 없음)	중쇄 서열 (IL10 융합 없음) 폴리스 C-말단 리신
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh2-m10	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSIY GALNWWYQQK PGKAPKLLIY GASNLSQSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDSST YSLSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (서열 번호:113)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAAAGIRLFAD WGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTYVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTP VLDSGSGFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGSG GGGSSPGQGTQSEN SCTHFPGNLPNMLRD LRDAFVRVKTFFQMK DQLDNLKESLLEDF KGYLGCAQALSEMIQFY LEEVMPPQAENQDPDI KAHVISLGENLKTLLR RLRRCHRLFPCENGG GSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEF AIFINYIEAYMTMKIRN (서열 번호:114)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAIWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGTITLVTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPV LDSGSGFLYSLK TVDKSRWQQGN VFSCSVMEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:115)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARD AGIRLFADWQ GTLVTVSSAST KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS GSFFLYSLKTV DKSRWQQGNV FSCSVMEALH NHYTQKSLSLS PGK (서열 번호:116)
xhCD8v12- IL-	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSIY	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLE	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAIWV	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI

10mono_RBe nh7-m10	GALNWYQQK PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFGSGSG TDFTLTISL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGE (서열 번호:117)	WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSED TAVYYCARDAAAGIRLFAD WGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAAGAPSVFLFP PKKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWDYDGVVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFC SVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:118)	RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSED TAVYYCARDAAAGIRLFADW WGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAAGAPSVFLFP PKKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWDYDGVVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFC SVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:119)	SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARDAAAGIRLFADW WGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAAGAPSVFLFP PKKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWDYDGVVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFC SVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:120)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh2-m15	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSIY GALNWYQQK PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFGSGSG TDFTLTISL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSED TAVYYCARDAAAGIRLFAD WGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSED TAVYYCARDAAAGIRLFADW WGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL	QVQLVQSGAEV KPGSSVKVSCA KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARDAAAGIRLFADW WGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL

[0222]

	FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYBREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (서열 번호:121)	SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS GGGGSSPGGTQSEN SCTHFPGNLNLMLAD LADAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDF KGYLGCAQALSEMIQFY LEEVMPPQAENQDPDI KAHVISLGENLKTTRL RLRRCHRFPCENGG GSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN (서열 번호:122)	CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPV LDSGGSFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:123)	SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPS TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSL PGK (서열 번호:124)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh2-m10 m117	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSIY GALNWYQKQ PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYBREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQG	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAAGIRLFAD WGQGTLLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAIWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGTLLVTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARDA AGIRLFADWGQ GTLVTVSSAST KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPS TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP

[0223]

	LSSPVTKSFN RGEC (서열 번호:125)	KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGSGFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFCSCV MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS GGGSSPGGQTQSEN SCTHFPGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDF KGYLGCCALSEMIQFY LEEVMPQAENQDPDI KAHVISLGENLKTLLR RLRACHRFPCENGG GSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEF AIFINYIEAYMTMKIRN (서열 번호:126)	SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPV LDSDGSGFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:127)	CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCVMHEALH NHYTQKSLS PGK (서열 번호:128)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh7-m10 m117	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSIY GALNWYQQK PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFGSGSG TDFTLTISL QPEDFATYYC GSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (서열 번호:129)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADEST TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAAGIRLFAD WGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGSGFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFCSCV MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAIWVR RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSST LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARD AGIRLFADWQ GTLTVTVSSAS KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN

[0224]

		GGGGSSPGQGTQSEN SCTHFPGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDF KGYLGCGALSEMIQFY LEEVMPQAENQDPDI KAHVLSLGENLKTTLR LRLRACHRFLPCENG GGSGGKSKAVEQVKN AFNKLQEKGIYKAMS EFAIFINYIEAYMTMKI RN (서열 번호:130)	QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:131)	KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCVMHEALH NHYTQKSLSLSP PGK (서열 번호:132)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh2-m15 m117	DIQMTQSPSS LSASVGDV TITCRASQSIY GALNWYQK PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (서열 번호:133)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAAAGIRLFAD WGQGTLLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS GGGGSSPGQGTQSEN SCTHFPGNLPNMLAD LADAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDF KGYLGCGALSEMIQFY LEEVMPQAENQDPDI KAHVLSLGENLKTTLRL LRLRACHRFLPCENG GGSGGKSKAVEQVKNA	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGTLLVTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKHTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:135)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARD AGIRLFADWGQ GTLVTVSSAST KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV

[0225]

		FNKLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN (서열 번호:134)		FSCSVMHEALH NHYTQKSLSLS PGK (서열 번호:136)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh2.1-m10	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSIY GALNWWYQK PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVCLL NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YLSSTLTLS KADYKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEN (서열 번호:137)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAAGIRLFAD WGQGTLLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPP VLDSGSGFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS GGGGSSPGGTQSEN SCTHFPGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLLEDF KGYLGCALEMIQFY LEEVMPPAENQDPDI KAHVISLGENLKTLLR RLRRCHRLFPCENKG GGSGGSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEF AIFINYIEAYMTMKIRN (서열 번호:138)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAIWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG QPENNYKTPPV LDSGSGFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:139)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARD AGIRLFADWGW GTLTVSSAST KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSLS PGK (서열 번호:140)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh7.1-m10	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSIY GALNWWYQK PGKAPKLLIY	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAIWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA

[0226]

	GASNLQSGV PSRFGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YLSSTLTLS KADYEHKVG YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGE (서열 번호:141)	TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAAAGIRLFAD WGQGTTLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFPYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGSGFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFS MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS GGGGSPGQGTQSEN SCTHFPGNLPMNLRD LRDAFNRVKTFFQMK DQLDNLKESLLEDF KGYLGCAQALSEMIQFY LEEVMQAENQDPDI KAHVLSLGENLKT LRLRCHRFLPCENKG GGSGGSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEF AIFINIEAYMTMKIRN (서열 번호:142)	QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YLSVSVTVPS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKV SNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGY PSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCSVMEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:143)	TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARD AGIRLFADWGQ GTLTVSSAST KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPS SLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKV SNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEALH NHYTQKSLSL PGK (서열 번호:144)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh2.1-m15	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSIY GALNWYQQK PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAAAGIRLFAD WGQGTTLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARD AGIRLFADWGQ GTLTVSSAST KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP

[0227]

	NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YLSSTLTLS KADYKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGENC (서열 번호:145)	VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFPYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGSGFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS GGGGSPGQGTQSEN SCTHFPGNLNPMLAD LADAFSRVKTFQMK DQLDNLKESLLEDF KGYLGCCALSEMIQFY LEEVMPPAENQDPDI KAHVISLGENLKTLLR RLRRCHRFLPCENKG GGSGGSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEF DIFINIEAYMTMKIRN (서열 번호:146)	HTFPAVLQSSGL YLSVSVTVPSST LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPV LDSGSGFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:147)	VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYLSSTV VTVPSSTLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCVMHEALH NHYTQKSLSL PGK (서열 번호:148)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh2.1-m10 m117	DIQMTQSPSS LSASVGRV TITCRASQSIY GALNWYQQK PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVCLL NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YLSSTLTLS KADYKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGENC	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAGIRLFAD WGQGTLLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVTVPSSTLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAIWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YLSVSVTVPSST LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARDAG IRLFADWGWG GTLTVSSAST KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYLSSTV VTVPSSTLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT

[0228]

	(서열 번호:149)	PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTP VLDSGGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS GGGSSPGQGTQSEN SCTHFPGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLKESLEDF KGYLGCCALSEMIQFY LEEVMQAENQDPDI KAHVISLGENLKTLLRL RLRACHRFPCENKG GGSGGSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEF AIFINYIEAYMTMKIRN (서열 번호:150)	YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPV LDSGGSFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:151)	LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCVMHEALH NHYTQKSLSL PGK (서열 번호:152)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh7.1-m10 m117	DIQMTQSPSS LSASVGDV TITCRASQSIY GALNWWYQK PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISL QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVCLL NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKST YLSSTLTLS KADYKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (서열 번호:153)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAAAGIRLFAD WGQGTLLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAK KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTP VLDSGGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS GGGSSPGQGTQSEN SCTHFPGNLPNMLRD	QVQLVQSGAEV KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YLSVSVTVPS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG	QVQLVQSGAEV KPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARDAA AGIRLFADWGQ GTLVTVSSAST KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV

[0229]

		LRDAFSRVKTFQMK DQLDNLKESLLEDF KGYLGCCQALSEMIQFY LEEVMQAENQDPDI KAHVLSLGENLKTLLR LRLRACHRFPCENK GGGSGGSKAVEQVKN AFNKLQEKGIYKAMS EFAIFINYIEAYMTMKI RN (서열 번호:154)	QPENNYKTTPPV LSDGSSFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:155)	CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCVMHEALH NHYTQKSLSLS PGK (서열 번호:156)
xhCD8v12- IL- 10mono_RBe nh2.1-m15 m117	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSIY GALNWPYQK PGKAPKLLIY GASNLQSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISS QPEDFATYYC QSTYTAPWT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YSLSTLTLS KADYKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGENC (서열 번호:157)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARDAAAGIRLFAD WGQGTLLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKK KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSL CAVKGFPYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFS MHEALHNHYTQKSLS LSPGSGGGSGGGGS GGGSSPGGTQSEN SCTHFPGNLPNMLAD LADAFSRVKTFFQMK DQLDNLKESLLEDF KGYLGCCQALSEMIQFY LEEVMQAENQDPDI KAHVLSLGENLKTLLR LRLRACHRFPCENK GGSGGSKAVEQVKN FNKLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN (서열 번호:158)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCA SGGTFSSYAIWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCA RDAAGIRLFADW GQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVC TLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPV LSDGSSFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (서열 번호:159)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIIPGYA TANYAQKFQGR VTITADESTST AYMELSSLRSE DTAVYYCARD AGIRLFADWGW GTLVTVSSAST KGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCVMHEALH NHYTQKSLSLS PGK (서열 번호:160)

[0230]

[0231]

본원에 기재된 임의의 항체, 항체 단편, 및 융합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 단리된 폴리뉴클레오티드)가 본원에 추가로 제공된다. 본원에 기재된 임의의 항체, 항체 단편, 및 융합 단백질을 암호화하는 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 본원에 추가로 제공된다.

[0232]

본원에 기재된 임의의 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포 (예를 들어, 단리된 숙주 세포 또는 숙주 세포주)가 본원에 추가로 제공된다.

[0233]

본원에 기재된 임의의 항체, 항체 단편, 및 융합 단백질을 생산하는 방법이 본원에 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 항체, 항체 단편, 또는 융합 단백질의 생산에 적합한 조건 하에서 본 개시내용의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 항체, 항체 단편, 또는 융합 단백질을 회수하는 것을 추가로 포함한다.

[0234]

항체, 항체 단편, 및 융합 단백질은 예를 들어, 하기 예시된 바와 같은 재조합 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/융합 단백질을 암호화하는 핵산은 단리되고 추가 클로닝 또는 발현을 위해 복제 가능한 벡터에 삽입될 수 있다. 항체/융합 단백질을 암호화하는 DNA는 통상적인 절차를 사용하여 (예를 들어,

항체/단편의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 통해) 용이하게 단리되고 시퀀싱될 수 있다. 많은 벡터가 당업계에 공지되어 있다; 벡터 성분은 일반적으로 다음 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 신호 서열, 복제 기점, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터 및 전사 종결 서열. 본원의 벡터에서 DNA를 클로닝하거나 발현시키기에 적합한 숙주 세포는 원핵 생물, 효모 또는 고등 진핵 생물 세포이다. 재조합 기술을 사용하는 경우, 항체/융합 단백질은 주변 세포질 공간에서 세포 내에서 생산되거나 배지로 직접 분비될 수 있다. 항체/단편이 세포 내에서 생성되는 경우, 미립자 파편, 숙주 세포 또는 용해된 단편은 예를 들어, 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거된다. 항체/융합 단백질이 배지로 분비되는 경우, 그러한 발현 시스템으로부터의 상청액은 일반적으로 시판되는 단백질 농축 필터를 사용하여 먼저 농축된다.

[0235] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 예를 들어, 융합 단백질 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물의 일부이다. 본원에 기술된 약학 조성물 및 제제는 원하는 정도의 순도를 갖는 활성 성분 (예를 들어 융합 단백질)과 하나 이상의 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합함으로써 동결건조 제형 또는 수용액의 형태로 제조될 수 있다 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). 약학적으로 허용 가능한 담체는 일반적으로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 방부제; 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 고분자; 아미노산; 포도당, 만노스 또는 트렉트린을 포함하는 당당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로즈, 만니톨, 트레할로즈 또는 소르비톨과 같은 당류; 나트륨과 같은 염 형성 카운터 이온; 금속 착물 (예를 들어 Zn-단백질 착물); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)과 같은 비이온성 계면활성제. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 동결건조된다.

[0236] 본 개시내용의 특정 양태는 암 또는 만성 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 방법은 유효량의 융합 단백질 또는 항체, 또는 융합 단백질 또는 항체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 치료를 필요로 하는 환자는 암 진단을 받았다.

[0237] 일부 구현예에서, 융합 단백질 또는 조성물은 T 세포 요법, 암 백신, 화학요법제 또는 면역 체크포인트 억제제 (ICI)와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 화학요법제는 키나제 억제제, 항대사제, 세포독소 또는 세포증식억제제, 항호르몬제, 백금계 화학요법제 메틸트랜스퍼라제 억제제, 항체, 또는 항암 펩티드이다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 (예를 들어, 항-PD-1 항체), PD-L1 (예를 들어, 항-PD-L1 항체), 또는 CTLA-4 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체)의 억제제를 제한 없이 포함하는, PD-L1, PD-1, CTLA-4, CEACAM, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, CD276, VTCN1, HVEM, KIR, A2AR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GALS, 아데노신, TGFR, OX40, CD137, CD40, CD47, TREM1, TREM2, HLA-G, CCR4, CCR8, CD39, CD73, IDO, CSF1R, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, TIGIT, IDO, MICA/B, LILRB4, SIGLEC-15, 또는 아르기나제를 표적으로 한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질 또는 조성물은 항체:IL-2 융합 단백질 (예를 들어, 항-CD8:IL-2 융합 단백질)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, IL-2 폴리펩티드 (뮤테인 또는 이의 변이체 포함), 또는 IL-2 폴리펩티드 (뮤테인 또는 이의 변이체 포함)를 포함하는 융합 단백질과 조합하여 투여된다.

[0238] 항-PD-1 항체의 예는 제한 없이, 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 세미폴리맵, 짐베렐리맵 (Arcus), 사산리맵 (Pfizer), JTX-4014, 스파르탈리주맵 (PDR001; Novartis), 캄렐리주맵 (SHR1210; Jiangsu HengRui Medicine), 신틸리맵 (IBI308; Innovent 및 Eli Lilly), 티스렐리주맵 (BGB-A317), 토리팔리맵 (JS 001), 도스타리맵 (TSR-042, WBP-285), INCMGA00012 (MGA012), AMP-224, 및 AMP-514 (MEDI0680)를 포함한다. 항-PD-L1 항체의 예는 제한 없이, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 더발루맵, KN035, 및 CK-301 (Checkpoint Therapeutics)을 포함한다. PD-L1 억제제 (비-항체 기반)의 예는 제한 없이, AUNP12, CA-170, 및 BMS-986189를 포함한다. 항-CTLA-4 항체의 예는 제한 없이, 이필리루맵, 트레멜리루맵, BMS-986218, BMS-986249, BMS-986288, HBM4003, ONC-392, KN044, ADG116, ADU-1604, AGEN1181, AGEN1884, MK-1308, 및 REGN4659를 포함한다.

[0239] T 세포 요법의 예는, 제한 없이, CD4+ 또는 CD8+ T 세포 기반 요법, 양자 T 세포 요법, 키메라 항원 수용체 (CAR)-기반 T 세포 요법, 중앙 침윤 림프구 (TIL)-기반 요법, 자가 T 세포 요법, 동종이계 T 세포 요법, 및 형질도입된 TCR을 보유하는 T 세포를 사용한 요법을 포함한다. 예시적인 암 백신은 제한 없이, 수지상 세포 백신, 하나 이상의 암 항원을 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 백신, 및 하나 이상의 암 항원성

펩티드를 포함하는 백신을 포함한다.

[0240] 본 개시내용의 특정 양태는 예를 들어, 생체 외에서 T 세포를 확장시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 방법은 하나 이상의 T 세포를 예를 들어, 유효량의 본 개시내용의 항체 또는 융합 단백질과 생체 외에서 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 T 세포는 종양 침윤 림프구 (TIL)이다. 일부 구현예에서, 방법은 종양 또는 종양 표본으로부터 종양 침윤 림프구 (TIL)를 분리하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 하나 이상의 T 세포를 예를 들어, 유효량의 본 개시내용의 항체 또는 융합 단백질과 생체 외에서 항체:IL-2 융합 단백질 (예를 들어, 항-CD8:IL-2 융합 단백질)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 IL-2 폴리펩티드 (뮤테인 또는 이의 변이체 포함), 또는 IL-2 폴리펩티드 (뮤테인 또는 이의 변이체 포함)를 포함하는 융합 단백질과 조합하여 접촉시키는 것을 포함한다.

[0241] 실시예

[0242] 실시예 1: IL-10 융합 단백질의 제조 및 IL-10의 STAT3의 인산화에 의한 STAT3 활성화 능력

[0243] 재료 및 방법

[0244] 제조용 DNA 기술

[0245] 제조용 DNA 조작과 관련된 기술은 Sambrook et al., Molecular cloning: A laboratory manual; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989에 이전에 기술되어 있다. 모든 시약은 제조업체의 지침에 따라 사용되었다. DNA 서열은 이중 가닥 시퀀싱에 의해 결정되었다.

[0246] 유전자 합성

[0247] 원하는 유전자 세그먼트는 적절한 주형을 사용하여 PCR에 의해 생성되거나 Genewiz (South Plainfield, NJ), Integrated DNA Technologies (Coralville, IA) 또는 GeneScript (Piscataway, NJ)에서 합성 올리고뉴클레오타이드로부터 합성되었다. 유전자 세그먼트를 Gibson assembly® 방법 또는 제한 분해 후 결찰을 사용하여 발현 벡터에 클로닝했다. 형질전환된 박테리아로부터 DNA를 정제하고 UV 가시 분광법으로 농도를 결정하였다. 서브클로닝된 유전자 단편의 DNA 서열을 확인하기 위해 DNA 시퀀싱을 사용하였다.

[0248] 항체 유전자의 분리

[0249] CD8 항원에 결합하는 항체는 마우스 항체의 인간화 또는 시험관 내 파지 디스플레이 시스템을 사용하여 생성되었다.

[0250] 인간화를 위해, 마우스 잔기의 상보성 결정 영역 (CDR)을 부모 마우스 프레임워크와 가까운 서열 유사성과 우수한 안정성을 나타내는 선택된 인간 프레임워크(들)에 이식했다. 생성된 CDR-이식된 항체는 임의의 불필요한 비-인간 돌연변이를 제거하기 위해 추가로 인간화되었다.

[0251] 시험관 내 디스플레이 방법을 위해, 나이브 B 세포로부터 생성된 비-면역 인간 단일 사슬 Fv 파지 라이브러리를 5 내지 6회 패닝하여 CD8 항원에 대한 항체를 분리하였다. 패닝 후, ELISA에서 비특이적 항원보다 표적 항원에 특이적으로 결합하는 개별 파지 클론을 확인하였다. 이어서 특정 결합체의 중쇄 및 경쇄 V-도메인의 DNA 단편을 클로닝하고 시퀀싱하였다.

[0252] 항체 작제물의 클로닝

[0253] 인간 면역글로불린 경쇄 및 중쇄의 뉴클레오타이드 서열에 관한 일반 정보는: Lefranc et al. IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system® 25 years on. Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43의 IMGT® (국제 ImMunoGeneTics information system®)에서 제공된다. 중쇄 및 경쇄 V-도메인의 DNA 단편을 인프레임으로 인간 IgG1 및 CK 함유 포유동물 발현 벡터에 삽입하였다.

[0254] 융합 작제물의 클로닝

[0255] 작제물의 IL-10 부분은 IgG 중쇄의 C-말단과 IL-10의 N-말단 사이에 글리신-세린 기반 링커를 사용하여 중쇄와 인프레임으로 클로닝되었다. IgG 중쇄의 C-말단 리신 잔기를 IL-10 부분을 융합시킨 후 제거하였다. 비대칭 기하학 구조를 생성하기 위해, Fc 영역의 CH3 도메인에 노브-인트루-홀 변형을 도입하여 이중이량체화를 촉진했다. 구체적으로, "홀" 도메인은 CH3 도메인에서 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V 돌연변이를 수반하는 반면, "노브" 도메인은 CH3 도메인에서 S354C 및 T366W 돌연변이를 수반했다 (EU 넘버링). Fc γR 결합/효과기 기능을 없애고 FcR 공동 활성화를 방지하기 위해, 돌연변이 L234A/L235A/G237A (EU 넘버링)를 각 IgG 중쇄의 CH2 도메인 또는

Fc 영역에 도입했다. 항체-IL-10 융합 작제물의 발현은 CMV 프로모터에 의해 구동되었고 전사는 코딩 서열의 다 운스트림에 위치한 합성 폴리A 신호 서열에 의해 종결되었다.

[0256] IL-10 폴리펩티드를 사용한 융합 단백질의 정제

[0257] 실시예에 사용된 IL-10 폴리펩티드를 갖는 융합 단백질을 암호화하는 작제물은 폴리에틸렌이민 (PEI)을 사용하여 기하급수적으로 성장하는 Expi293 세포를 포유동물 발현 벡터로 동시 형질감염시켜 생산하였다. 배양 4-5일 후에 상청액을 수집하였다. IL-10 융합 작제물은 먼저 단백질 A 매트릭스를 사용하는 친화도 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 단백질 A 컬럼을 평형화하고 인산염 완충 식염수 (PBS)로 세척했다. 융합 작제물을 20 mM 시 트르산나트륨, 50 mM 염화나트륨, pH 3.6으로 용출시켰다. 용출된 분획을 폴링하고 10 mM MES, 25 mM 염화나트륨 pH 6으로 투석하였다. 단백질을 이온 교환 크로마토그래피 (Mono-S, GE Healthcare)를 사용하여 추가로 정제 하여 동종이량체보다 이종이량체를 정제하였다. 단백질을 로딩한 후, 컬럼을 10mM MES 25mM 염화나트륨 pH 6으로 세척하였다. 그런 다음 단백질은 10mM MES pH 6 완충액에서 염화나트륨의 구배를 25mM에서 500mM까지 증가시키면서 단백질을 용출시켰다. 이종이량체에 해당하는 주요 용리액 피크를 수집하고 농축했다. 그런 다음 정제된 단백질을 PBS에서 크기 배제 크로마토그래피 (Superdex 200, GE Healthcare)로 연마했다.

[0258] 정제된 IL-10 융합 작제물의 단백질 농도는 아미노산 서열을 기반으로 계산된 몰 흡광 계수를 사용하여, 280 nm에서 광학 밀도 (OD)를 측정하여 결정되었다. 환원제 (5 mM 1,4-디티오프레이톨)의 존재 및 부재 하에 쿠마시블루 (SimpleBlue™ SafeStain, Invitrogen)로 염색된 융합 작제물의 순도, 온전성 및 단량체 상태를 SDS-PAGE로 분석하였다. NuPAGE® Pre-Cast 겔 시스템 (Invitrogen)을 제조업체의 지침에 따라 사용했다 (4-20% Tris-글리신 겔 또는 3-12% Bis-Tris). 면역접합체 샘플의 응집체 함량은 Superdex 200 10/300 GL 분석 크기 배제 컬럼 (GE Healthcare)을 사용하여 분석되었다.

[0259] CD8, IL-10RA 및 IL-10RB에 대한 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의한 결합 친화도 측정

[0260] 인간 및 시노몰구스 CD8, IL-10RA 및 IL-10RB에 대한 IL-10 융합 단백질의 운동 속도 상수 (kon 및 koff) 뿐만 아니라 친화도 (K_D)를 37°C에서 BIAcore® T200 (Cytiva)을 사용하여 표면 플라즈몬 공명 (SPR)으로 측정하였다. 간단하게, 인간 및 시노 CD8에 대한 친화도를 결정하기 위해, 항체 또는 융합 단백질을 인간 항체 포획 키트 (Cytiva)를 사용하여 제조된 공유 고정화된 항-인간 Fc 포획 항체에 의해 Fc를 통해 CM4 센서 칩에 포획했다. 단백질은 참조 표면으로 사용하기 위해 플로우 셀 1에 포획되지 않았다. K_D 의 0.1X 내지 10X에 걸친 4개 이상의 농도로 HBS-EP+ 완충액에 희석된 가용성 항원을 표면-포획된 항체/융합 단백질 위로 1-2분 동안 흘렸다. 해리를 5-10분 동안 모니터링하고, 항-hIgG-Fc 표면을 각각의 후속 주기에서 항체/융합 단백질을 재포획하기 전에 3M MgCl2로 재생시켰다. 결합 데이터는 대량 수송 모델을 사용하는 1:1 랭뮤어를 사용하여 Biacore® 평가 소프트웨어 버전 3.2로 분석했다.

[0261] IL-10RA와의 친화도를 결정하기 위해, 항체 또는 융합 단백질을 공유적 항-인간 Fc 항체 (Southern Biotech, Catalog No. 2081-01)에 의해 Fc를 통해 CM4 센서 칩에 포획했다. 단백질은 참조 표면으로 사용하기 위해 플로우 셀 1에 포획되지 않았다. 8, 40, 200, 1000, 및 5000 nM의 농도로 1 g/L BSA가 보충된 HBS-P+ 완충액에 희석된 사내 생성 인간 IL-10RA ECD, 또는 완충액을 융합 단백질 30 μ L/분으로 2분 동안 표면 포획된 융합 단백질 위로 흘렸다. 해리를 4-5분 동안 모니터링하고, 항-hIgG-Fc 표면을 분석 주기 사이에 75 mM 인산을 30초 동안 3회 주사하여 재생시켰다. 결합 데이터는 대량 수송 모델을 사용하는 1:1 랭뮤어를 사용하여 Biacore® 평가 소프트웨어 버전 3.2로 또는 정상 상태 친화도 분석에 의해 분석되었다.

[0262] IL-10RB와의 결합을 결정하기 위해, 사내 생성된 비오틴화 인간 IL-10RA를 제조업체 지침에 따라 CAP 센서 칩 (Cytiva)에 먼저 고정된 비오틴 CAPture 시약 (Cytiva)을 사용하여 칩에 포획했다. 표면을 20 μ M 아민-PEG2-비오틴 (ThermoFisher Scientific)으로 60초 동안 차단한 다음 IL-10 융합 단백질을 10 μ L/분으로 3분 동안 주입했다. IL-10 융합 단백질은 참조 표면으로 사용하기 위해 플로우 셀 1에 포획되지 않았다. 0.2, 1, 5, 10, 및 20 Mm의 농도로 1 g/L BSA가 보충된 HBS-EP+ 완충액에 희석된 사내 생성된 인간 IL-10RB ECD, 또는 완충액을 30 μ L/분으로 2분 동안 분석물로 흘리고 4분 동안 해리되도록 하였다. CAP 센서 칩 표면을 분석 주기 사이에 8M 구아니딘-HCl 3부와 1M NaOH 1부의 혼합물을 2분 주입하여 재생되었다. 센서그램은 이중 참조되었다. 결합의 순위를 매기기 위해, IL-10 융합 단백질의 포획 반응 단위를 정규화한 다음, 다음 결합 단계가 끝나기 5초 전 최고 농도에서 IL-10RB의 결합 반응 단위를 Biacore 평가 소프트웨어 버전 3.2를 사용하여 기록했다.

[0263] 1차 인간 세포에서 STAT3 인산화 검정

[0264] IL-10이 다양한 면역 세포 부분집합을 활성화시키는 능력은 인간 PBMC 또는 인간 전혈에서 유세포 측정법에 의

해 STAT3의 인산화를 측정하는 검정에서 결정되었다.

[0265] PBMC는 Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare)를 사용하여 건강한 공여자의 혈액에서 분리되었고 적혈구는 제조업체의 지침에 따라 ACK 용해 완충액 (Gibco)을 사용하여 용해되었다. 전형적으로, PBMC를 20×10^6 세포/ml로 무혈청 RPMI1640 배지에 재현탁시키고 96-웰 U-바닥 플레이트 (웰당 $50 \mu\text{L}$)로 분주하였다. IL-10 용합 단백질 및 대조군 단백질, 예를 들어 야생형 IL-10 이량체 및 대조군 용합 단백질을 원하는 농도로 희석하고 웰에 첨가했다 (2x 자극으로 $50 \mu\text{L}$ 첨가). 배양은 전형적으로 37°C 에서 30분 동안 수행되었다. CD8a (SK1, Biolegend; RPA-T8, Biolegend)와 같은 CD8 항체로 염색하기 위해, 항체를 웰에 직접 첨가하고 얼음 위에서 10분 동안 배양했다. 염색은 얼음 위에서 10분 동안 $100 \mu\text{L}$ 의 빙냉 8% PFA (최종 4%)로 중단되었다. 세포를 세척 완충액 (PBS 중 2% FBS)으로 3회 세척하였다. 세포를 제조업체의 프로토콜에 따라 미리 냉각된 Phosflow Perm 완충액 III (BD Biosciences) 100 mL 에서 투과시키고 -20°C 에서 밤새 보관하였다. 다음날 세포를 세척 완충액으로 2회 세척하고 4°C 에서 30-45분 동안 다음 항체에 대해 염색하였다: CD3 (UCHT1, BD Biosciences), CD4 (RPA-T4, Biolegend), CD14 (M5E2, Biolegend) CD25 (M-A251, Biolegend), CD56 (HCD56, Biolegend) 및/또는 퍼포린 (클론 δG9 , BD Biosciences), Foxp3 (259D, Biolegend), pSTAT3 [pY705] (클론 4, BD Biosciences). 그런 다음 세포를 유세포 분석기에서 분석했다. 데이터는 pSTAT3 양성 백분율로, 일부 경우에는 pSTAT3 평균 형광 강도 (MFI)로 표시하고, GraphPad Prism으로 가져왔다.

[0266] 인간 전혈 분석을 위해, 1 mL 96 웰 딥 플레이트 웰에서 웰당 $90 \mu\text{L}$ 인간 혈액을 사용하고 37°C 에서 10분 동안 예열했다. IL-10 용합 단백질 및 대조군 단백질, 예를 들어 야생형 IL-10 이량체 및 대조군 용합 단백질을 제조하고 10배 강도로 37°C 로 예열했다. $10 \mu\text{L}$ 의 예열된 10x 자극을 각 웰에 추가하여, 1x 자극 농도에서 총 부피 $100 \mu\text{L}$ 를 생성했다. 배양은 일반적으로 37°C 에서 25분 동안 수행되었다. 프리-픽스 항체 염색 각테일을 첨가하고, 간단히 와류시키고 어두운 곳에서 10분 동안 얼음 위에서 배양함으로써 자극을 쉼차하였다. 프리-픽스 염색 각테일에는 TruStain FcX (Biolegend) 및 다음에 대한 항체가 함유되어 있었다: CD4 (RPA-T4, Biolegend), CD19 (HIB19, BD), CD56 (NCAM16.2, BD), CD16 (3G8, Biolegend), 및 CD8 (SK1, Biolegend). $900 \mu\text{L}$ 예열된 Lyse Fix (BD)를 샘플 웰에 추가하고 37°C 에서 10분 동안 배양했다. 세포를 PBS + 0.5% 소 혈청 알부민 및 2mM EDTA를 함유하는 사전 냉각된 세척 완충액에서 세척하였다. 사전 냉각된 Perm Buffer III (BD)를 첨가하고 -20°C 에서 60분 동안 배양한 다음, 세척 완충액에서 2회 세척하고 TFP Perm/Wash (BD)에서 1회 세척한다. 세포를 다음에 대한 항체를 함유하는 TFP Perm/Wash에서 제조된 $25 \mu\text{L}$ "포스트-메탄올" 염색 각테일에 재현탁했다: CD3 (UCHT, BD), CD14 (MΦP9, BD), CD11c (B-ly6, BD), HLADR (L243, Biolegend), 및 pSTAT3 pY705 (4/P-STAT3, BD). 세포를 어두운 곳에서 4°C 에서 30분 동안 배양한 다음, TFP Perm/Wash 완충액으로 세척한 다음, 실온에서 10분 동안 $100 \mu\text{L}$ 4% PFA에 고정했다. 세포를 세척 완충액으로 2회 세척하고 유세포 분석기에서 분석했다. 데이터는 pSTAT3 양성 백분율로 표시되었으며 GraphPad Prism으로 가져왔다.

[0267] *ELISA에 의한 다중 반응성 평가*

[0268] 후보 용합 단백질의 다중반응성을 측정하기 위해, ELISA 분석을 사용하여 무관한 항원 패널에 대한 결합을 확인했다. 하기를 항원으로 사용하였고 Sigma에서 구입하였다: dsDNA 연어 정자, 인간 혈청 알부민, 키폴 림펫 헤모시아닌, 리포폴리사카라이드, 인슐린, 및 헤파린 비오틴 나트륨염.

[0269] 항원을 PBS에서 $0.3\text{--}10 \mu\text{g/mL}$ 범위의 농도로 희석하고 384-웰 Nunc MaxiSorp 플레이트 (Thermo Fisher Scientific)에 웰당 $25 \mu\text{L}$ 의 부피로 코팅했다. 무항원 대조군으로, $25 \mu\text{L}$ 의 PBS만을 사용하였다. 플레이트를 4°C 에서 밤새 배양하였다. 항원을 제거하고, 플레이트를 milli-Q water (Millipore)로 세척하였다. 웰을 0.05% Tween 및 1 mM EDTA (분석 완충액)가 보충된 PBS로 채운 다음 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 분석 완충액을 제거하고 웰을 milli-Q water로 세척하였다. 분석 완충액에 희석된 $10 \mu\text{g/mL}$ 의 용합 단백질 또는 보코시주맵, 다중반응성에 대한 양성 대조군 $25 \mu\text{L}$ 를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양했다. 샘플을 제거하고 플레이트를 milli-Q water로 세척하였다. $25 \mu\text{L}$ 의 검출 항체, 1:25000 희석 양고추냉이 퍼옥시다제 접합 염소 항-인간 IgG (Jackson ImmunoResearch)를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양시켰다. 시약을 제거하고 웰을 milli-Q water로 세척하였다. $25 \mu\text{L}$ 의 KPL SureBlue TMB 마이크로웰 기질 (SeraCare)을 사용하여 5-7분 동안 웰을 발달시키고 $25 \mu\text{L}$ 의 0.1 M HCl로 쉼차했다. 450 nm에서의 흡광도를 SpectraMax iD5 플레이트 판독기 (Molecular Devices)에 기록하고 무항원 대조군 웰에 대해 정규화했다.

[0270] *결과*

[0271] 단핵구 및 CD8+ T 세포에서 STAT3를 활성화하는 야생형 IL-10 이량체의 능력은 도 5a 및 5b에 도시된다. 2명의 건강한 공여자로부터의 PBMC를 사용하였고 대표적인 데이터를 도 5a에 나타냈다. 2명의 별도의 건강한 공여자로부터

부터의 전혈을 사용하였고, 대표적인 데이터를 도 5b에 나타냈다. 각 세포 유형에서 활성화 정도 및 활성화 EC50은 두 분석에서 유사하다. 두 분석에서, 단핵구 (CD14+CD3-로 게이팅됨)는 CD8+ T 세포보다 IL-10에 더 민감한 것으로 밝혀졌다.

[0272] 실시예 2: IL-10 이량체를 함유하는 융합 단백질에 의한 CD8+ T 세포에서 STAT3의 우선적 활성화

[0273] CD8 항체 및 IL-10 이량체 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질은 5가지 이량체 형식 중 하나로 만들어졌다 (도 6에 나타낸 A, B, C, D 및 E).

[0274] 형식 A의 IL-10 융합 단백질에 의한 hPBMC에서 STAT3 활성화의 선택성 및 효능은 도 7에 나타냈다. 시험된 융합 단백질은 야생형 IL-10 폴리펩티드 및 마우스 CD8을 표적화하는 대조군 항체를 포함하는 형식 A의 xmCD8a-IL10wt (도 7a), 및 야생형 IL-10 폴리펩티드 및 인간 CD8을 표적화하는 항체를 포함하는 형식 A의 xhCD8a-IL10wt (도 7b)를 포함하였다. 항체 xmCD8a는 이전에 공개된 항-마우스 CD8 항체 (2.43 클론)이고, xhCD8a는 이전에 공개된 항-인간 CD8 항체 (OKT8)이다. 인간 PBMC에서 STAT3 활성화는 실시예 1에 기재된 바와 같이 측정하였다. 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는, 형식 A의 IL-10 융합 단백질, xhCD8a-IL10wt는 단핵구보다 CD8+ T 세포를 우선적으로 활성화시키는 반면 대조군 항체를 포함하는 형식 A의 IL-10 융합 단백질, xmCD8a-IL10wt는 단핵구를 우선적으로 활성화한다.

[0275] IL-10 융합 단백질 xmCD8a-IL10wt 및 xhCD8a-IL10wt는 형식 C로 만들어졌으며 인간 PBMC에서 STAT3를 활성화하는 능력을 평가했다. 형식 C의 xmCD8a-IL10wt에 대한 결과는 도 8a에 나타내고 형식 C의 xhCD8a-IL10wt에 대한 결과는 도 8b에 나타낸다. 형식 C의 융합 단백질 xmCD8a-IL10wt는 형식 A의 xmCD8a-IL10wt보다 ~10x 더 강력했고 (도 7a와 도 8a 비교), 인간 Fc의 N-말단에서 IL-10을 융합하면 IL-10이 인간 Fc의 C-말단에서 융합되었을 때와 비교하여 그 활성이 감소하였다. 또한, 형식 C는 낮은 농도 (최대 0.01nM)를 제외하고는 인간 CD8에 결합하는 항체를 포함하는 IL-10 융합 단백질에 대해 최적이지 않았다. 형식 C의 더 높은 농도의 xhCD8a-IL10wt는 CD8+ T 세포에서 STAT3를 완전히 활성화하지 않았고 단핵구보다 우선적으로 CD8+ T 세포를 활성화하지 않았다 (도 8b).

[0276] 형식 D의 IL-10 융합 단백질에 의한 hPBMC에서 STAT3 활성화의 선택성 및 활성은 도 9에 나타냈다. 형식 D의 xmCD8a-IL10wt에 대한 결과는 도 9a에 나타내고 형식 D의 xhCD8a-IL10wt에 대한 결과는 도 9b에 나타낸다. 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 형식 D의 IL-10 융합 단백질, xhCD8a-IL10wt는 단핵구보다 CD8+ T 세포를 우선적으로 활성화하는 반면, 대조군 항체를 포함하는 xmCD8a-IL10wt, 형식 D의 IL-10 융합 단백질은 단핵구를 우선적으로 활성화했다.

[0277] 실시예 3: IL-10 단량체를 포함하는 융합 단백질에 의한 CD8+ T 세포에서 STAT3의 우선적 활성화

[0278] CD8 항체 및 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 도 6에 나타낸 바와 같이 형식 F에 따라 만들었다. 융합 단백질의 일부분으로 작제된 IL-10 단량체 폴리펩티드의 아미노산 서열은 IL10mono라고 하는 변형되지 않은 단량체 IL-10 폴리펩티드의 경우 도 1d에 나타내거나, 또는 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 경우 상기 표 4A에 나타낸 바와 같다. IL10mono_RBenh는 이전에 기술된 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드이다 (Gorby et al. Sci Signal. 2020 Sep 15;13(649):eabc0653). IL10mono 배경에 아미노산 치환 N18I, N92I, K99N 및 F111L을 함유하고, IL-10RB에 대해 결합 친화도가 증가했다. IL10mono_RBenh2는 IL10 모노 배경에 단일 아미노산 치환 N92I를 함유하는 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드이다.

[0279] IL-10 단량체 융합 단백질에 의한 hPBMC에서 STAT3 활성화의 선택성 및 활성은 도 10a-10c에 나타냈다. 시험된 융합 단백질은 상기 기술된 IL10mono 폴리펩티드 및 인간 CD8을 표적으로 하는 항체를 포함하는, 형식 F의 xhCD8b-IL10mono (도 10a); 상기 기술된 IL10mono_RBenh 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드 및 인간 CD8을 표적으로 하는 항체를 포함하는, 형식 F의 xhCD8b-IL10mono_RBenh (도 10b); 및 상기 기술된 IL10mono_RBenh2 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드 및 인간 CD8을 표적으로 하는 항체를 포함하는, 형식 F의 xhCD8b-IL10mono_RBenh2 (도 10c)를 포함하였다. 항체 xhCD8b는 인간 CD8b에 대해 특이성을 갖는 항체였다. 인간 PBMC에서 STAT3 활성화는 실시예 2에 기술된 바와 같이 측정했다.

[0280] 융합 단백질 xhCD8b-IL10mono는 1nM 이하의 농도에서 단핵구 및 CD4+ T 세포보다 CD8+ T 세포를 우선적으로 활성화시켰지만, 활성화 정도는 상대적으로 낮았다 (도 10a). 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 IL-10RB 친화도-향상된 돌연변이 단량체 융합 단백질, xhCD8b-IL10mono_RBenh는 또한 단핵구 및 CD4+ T 세포보다 CD8+ T 세포를 우선적으로 활성화시켰다 (도 10b). xhCD8b-IL10mono_RBenh에 의한 단핵구/CD4 T 세포에 대한 CD8+ T 세포의 활성화 효능 차이는 xhCD8b-IL10mono에 의한 단핵구/CD4 T 세포에 대한 CD8+ T 세포의 활성

화 효능 차이보다 유의하게 더 컸다. 또한, xhCD8b-IL10mono_RBenh에 의한 CD8+ T 세포의 활성화 효능은 xhCD8b-IL10mono에 의한 것보다 훨씬 컸고 야생형 이량체 IL-10의 융합 단백질과 유사했다. 이는 IL-10RB의 증가된 결합 친화도가 단핵구 및 CD4+ T 세포보다 CD8+ T 세포에서 CD8+ T 세포의 활성화 효능뿐만 아니라 활성화의 선택성에 대해 변형되지 않은 IL-10RB보다 선호됨을 설명한다. IL10mono 배경에 단일 N92I 치환만을 함유하는, 융합 단백질 xhCD8b-IL10mono_RBenh2는 또한 단핵구 및 CD4+ T 세포보다 CD8+ T 세포의 증가된 효능 및 선택적 활성화를 나타내었다 (도 10c).

[0281] 실시예 4: IL-10RA에 대한 결합 친화도의 감쇠

[0282] 실시예 3 및 도 10에 나타난 바와 같이, IL-10RB에 대한 결합의 향상은 단량체 IL-10에 의한 STAT3 활성화를 향상시킬 수 있었다. 이를 위해, IL-10mono 배경에서 IL-10RB 결합의 향상을 위한 추정 돌연변이를 IL-10과 그 수용체 (예를 들어 PDB ID 1J7V, 6X93, 3LQM)의 기존 구조 및 유사한 사이토카인 / 수용체 복합체 (예를 들어 PDB ID 5T5W, 4DOH, 1Y6K)에 대한 상동성 모델링의 조합을 사용하여 확인하였다. 평가된 대표적인 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열을 표 5에 나타냈다.

[0283] IL-10RB 향상된 IL-10 단량체의 패널, IL10mono_RBenh3 내지 IL10mono_RBenh20에 대한 xhCD8b 항체의 융합 단백질에 의한 hPBMC에서 STAT3 활성화를 도 11a 내지 11d에 나타낸다. 모든 융합 단백질은 형식 F로 작제되었고, 인간 PBMC에서 STAT3 활성화는 실시예 1에 기술된 바와 같이 측정되었다. IL10mono_RBenh3 내지 IL10mono_RBenh13의 융합 단백질의 STAT3 활성화는 CD8 T 세포에 대해 도 11a, 및 단핵구에 대해 도 11b에 나타낸다. IL10mono_RBenh14 내지 IL10mono_RBenh20의 융합 단백질의 STAT3 활성화는 CD8 T 세포에 대해 도 11c, 및 단핵구에 대해 도 11d에 나타낸다. 모든 도면에서, STAT3 활성화는 xhCDb-IL10mono_RBenh2의 활성화와 비교된다. 이 패널에서, CD8b-IL10mono_RBenh3 내지 CD8b-IL10mono_RBenh13, 및 CD8b-IL10mono_RBenh17 내지 CD8b-IL10mono_RBenh20의 모든 융합은 CD8 T 세포에서 향상된 STAT3 활성화 및 xCD8b-IL10mono와 비교하여 단핵구보다 CD8 T 세포 선택성을 나타냈다. 또한, IL10mono_RBenh3, IL10mono_RBenh4, IL10mono_RBenh6, IL10mono_RBenh7, IL10mono_RBenh8, IL10mono_RBenh18, 및 IL10mono_RBenh19의 융합 단백질은 IL10mono_RBenh2 융합 단백질에 대한 STAT3 활성화의 유사한 효능 및 CD8 선택성을 나타낸다.

[0284] IL-10RB 향상을 위한 추가적인 추정 돌연변이를 작제하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 BIAcore-기반 검정을 사용하여 스크리닝하였다. IL-10RB에 대한 결합 친화도가 낮기 때문에 정확한 동역학을 결정할 수 없었다. 대신, 20 μ M IL-10RB에 대한 결합 반응을 측정하고 IL-10RB에 대한 IL10mono 유도체의 상대적인 결합 친화도를 순위화하기 위해 IL10mono 융합 단백질의 포획 수준으로 정규화했다. 여러 대조군과 함께 IL10mono_RBenh21 내지 IL10mono_RBenh60의 융합 단백질에 대한 IL-10RB에 대한 정규화된 결합 반응을 표 6에 나타낸다. 특히, IL10mono_RBenh38, IL10mono_RBenh40, 및 IL10mono_RBenh60은 IL10mono에 비해 향상된 결합을 나타낸다.

[0285] 인간 전혈에서 STAT3 활성화는 BIAcore-기반 스크린으로 확인된 선택된 융합 단백질에 대해 평가되었다. STAT3 활성화는 CD8 T 세포에 대해 도 11e 및 단핵구에 대해 도 11f에서 나타낸다. 여기서, IL10mono_RBenh38의 융합 단백질은 IL10mono_RBenh2의 활성화보다 약간 낮지만 유사한 CD8 T 세포에서 STAT3 활성화를 나타낸다.

[0286] 표 5.

IL10 뮤테인	서열	서열 번호
IL10mono_RBenh3	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	161
IL10mono_RBenh4	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVNSLGENLNTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	162
IL10mono_RBenh5	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVSSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	163
IL10mono_RBenh6	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVSSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	164
IL10mono_RBenh7	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	165
IL10mono_RBenh8	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVSSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	166
IL10mono_RBenh9	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVSSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	167
IL10mono_RBenh10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVSSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	168
IL10mono_RBenh11	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVSSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	169
IL10mono_RBenh12	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLKESLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPPAE NQDPDIKAHVSSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGS KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	170

[0287]

	KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	
IL10mono_RBenh13	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVTSLSGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	171
IL10mono_RBenh14	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSKVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	172
IL10mono_RBenh15	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSQVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	173
IL10mono_RBenh16	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	174
IL10mono_RBenh17	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	175
IL10mono_RBenh18	SPGQGTQSEQSCSTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	176
IL10mono_RBenh19	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRRAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	202
IL10mono_RBenh20	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRQAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	203
IL10mono_RBenh21	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSHVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	204
IL10mono_RBenh22	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSYVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	205

[0288]

IL10mono_RBenh23	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAY NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	206
IL10mono_RBenh24	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAN NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	207
IL10mono_RBenh25	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAS NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	208
IL10mono_RBenh26	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAIN QDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGGK SKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIR N	209
IL10mono_RBenh27	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAV NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	210
IL10mono_RBenh28	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	211
IL10mono_RBenh29	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	212
IL10mono_RBenh30	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	213
IL10mono_RBenh31	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	214
IL10mono_RBenh32	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	215
IL10mono_RBenh33	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAE	216

[0289]

	NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	
IL10mono_RBenh34	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	217
IL10mono_RBenh35	SPGQGTQSENSCTHFPGELPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	218
IL10mono_RBenh36	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	219
IL10mono_RBenh37	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	220
IL10mono_RBenh38	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	221
IL10mono_RBenh39	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	222
IL10mono_RBenh40	SPGQGTQSENSCTHFPGLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	223
IL10mono_RBenh41	SPGQGTQSENSCTEFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	224
IL10mono_RBenh42	SPGQGTQSENSCTQFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	274
IL10mono_RBenh43	SPGQGTQSENSCTRFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFPCENGGSGG	275

[0290]

	KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	
IL10mono_RBenh44	SPGQGTQSENSCTKFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	276
IL10mono_RBenh45	SPGQGTQSENSCTSFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	281
IL10mono_RBenh46	SPGQGTQSENSCTTFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	282
IL10mono_RBenh47	SPGQGTQSENSCTIFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKD QLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	283
IL10mono_RBenh48	SPGQGTQSENSCTVFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	297
IL10mono_RBenh49	SPGQGTQSENSCTYFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	298
IL10mono_RBenh50	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPEMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	299
IL10mono_RBenh51	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPRMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	300
IL10mono_RBenh52	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPKMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	301
IL10mono_RBenh53	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPLMLRDLRDAFSRVKTFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	302

[0291]

IL10mono_RBenh54	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMLQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	303
IL10mono_RBenh55	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMIQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGGSGGK SKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIR N	304
IL10mono_RBenh56	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	305
IL10mono_RBenh57	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	306
IL10mono_RBenh58	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	307
IL10mono_RBenh59	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGGSGG KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKI RN	308
IL10mono_RBenh60	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMK DQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKILRLRLRCHRFLPCENGGGSGGK SKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIR N	309

[0292]

표 6.

IL-10 뮤테인	뮤테인 리간드 수준 (RU)	뮤테인 포획 수준 (WT 로 정규화) (RU)	IL10RB (20 μ M) 결합 반응 (RU)	IL10-RB 결합 반응 (WT 의 포획 수준으로 정규화) (RU)	WT 에 대한 배수 차이
IL10mono	1197	1.00	4.8	4.8	1.0
IL10mono_RBenh	1026	0.86	141.5	121.3	25.3
IL10mono_RBenh2	1046	0.87	18.3	16.0	3.3
IL10mono_RBenh6	1078	0.90	11.1	10.0	2.1
IL10mono_RBenh19	1025	0.86	5.2	4.5	0.9
IL10mono_RBenh21	842	0.70	2.3	1.6	0.3
IL10mono_RBenh22	1020	0.85	1.9	1.6	0.3
IL10mono_RBenh23	1116	0.93	1.2	1.1	0.2
IL10mono_RBenh24	1067	0.89	1.4	1.2	0.3
IL10mono_RBenh25	1010	0.84	1.8	1.5	0.3
IL10mono_RBenh26	1012	0.85	1.1	0.9	0.2
IL10mono_RBenh27	940	0.79	1.8	1.4	0.3
IL10mono_RBenh28	1411	1.18	2.3	2.7	0.6
IL10mono_RBenh29	1260	1.05	1.5	1.6	0.3
IL10mono_RBenh30	986	0.82	2.4	2.0	0.4
IL10mono_RBenh31	949	0.79	3.7	2.9	0.6
IL10mono_RBenh32	1208	1.01	3.5	3.5	0.7
IL10mono_RBenh33	1113	0.93	3.5	3.3	0.7
IL10mono_RBenh34	1170	0.98	4.1	4.0	0.8
IL10mono_RBenh35	900	0.75	4	3.0	0.6
IL10mono_RBenh36	982	0.82	3.2	2.6	0.5
IL10mono_RBenh37	1032	0.86	3.5	3.0	0.6
IL10mono_RBenh38	1118	0.93	6.8	6.4	1.3
IL10mono_RBenh39	1038	0.87	5.2	4.5	0.9
IL10mono_RBenh40	1141	0.95	14	13.4	2.8
IL10mono_RBenh41	1091	0.91	2.4	2.2	0.5
IL10mono_RBenh42	1076	0.90	2.9	2.6	0.5
IL10mono_RBenh43	1197	1.00	3.1	3.1	0.6
IL10mono_RBenh44	1228	1.03	2.3	2.4	0.5
IL10mono_RBenh45	1082	0.90	2.7	2.4	0.5
IL10mono_RBenh46	1111	0.93	2.9	2.7	0.6
IL10mono_RBenh47	1087	0.91	2.4	2.2	0.5
IL10mono_RBenh48	987	0.82	2.8	2.3	0.5
IL10mono_RBenh49	1058	0.88	3.2	2.8	0.6
IL10mono_RBenh50	1130	0.94	1.5	1.4	0.3
IL10mono_RBenh51	1297	1.08	2.5	2.7	0.6

IL10mono_RBenh52	1349	1.13	2.1	2.4	0.5
IL10mono_RBenh53	1183	0.99	3.3	3.3	0.7
IL10mono_RBenh54	941	0.79	2.3	1.8	0.4
IL10mono_RBenh55	1013	0.85	2.3	1.9	0.4
IL10mono_RBenh56	997	0.83	2.8	2.3	0.5
IL10mono_RBenh57	880	0.74	3.1	2.3	0.5
IL10mono_RBenh58	1090	0.91	3.7	3.4	0.7
IL10mono_RBenh59	1177	0.98	3.8	3.7	0.8
IL10mono_RBenh60	1120	0.94	7.2	6.7	1.4

실시예 5: IL-10RA에 대한 결합 친화도의 감소

실시예 3에 나타난 바와 같이, CD8 항체 및 IL-10 단량체 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질은 단핵구 및 CD4+ T 세포보다 CD8+ T 세포를 선택적으로 활성화했다. 비특이적 세포에 대한 활성을 추가로 감소시키기 위해, 아미노산 치환 패널을 IL-10RB-향상된 폴리펩티드, IL10mono_RBenh 또는 IL10mono_RBenh2의 배경에서 IL-10RA에 대한 결합 친화도를 감소시키도록 설계했다. 평가된 대표적인 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 치환

및 아미노산 서열은 표 4A에 나타낸다. IL-10RA에 대한 이들 작제물의 결합 친화도는 실시예 1에 기술된 바와 같이 BIAcore에 의해 측정되었고, 이들 데이터는 표 7에 요약되어 있다. 모든 경우에, IL-10 폴리펩티드는 융합 단백질로 발현되었고, 항체 결합 도메인은 열 2에 명시되고, 형식은 괄호 안에 표시되고, **도 6**에 도시된 개략도를 기반으로 한다. 결합의 Kd는 3열에 나열되어 있으며, 여기서 "ND"는 결합이 검출되었지만 신뢰도가 Kd를 계산하기에는 친화도가 너무 낮음을 나타낸다. "NT"는 뮤테인이 BIAcore에 의해 평가되지 않았음을 나타낸다.

[0298] 모든 경우에, 돌연변이는 IL-10 폴리펩티드의 결합 친화도를 감소시켰고, 이는 단핵구 및 기타 비특이적 세포 유형에 대한 활성을 감소시키기 위해 이러한 아미노산 치환의 유용성이 있음을 나타낸다.

[0299] IL10mono_RBenh 또는 IL10mono_RBenh2 배경에서 IL-10RA-감쇠된 작제물의 패널에 대한 by xhCD8b 항체의 융합 단백질에 의한 hPBMc에서 STAT3 활성화의 선택성 및 효능은 **도 12a** 내지 **12f**에 나타낸다. 모든 융합 단백질은 형식 F로 작제되었고, 인간 PBMc에서 STAT3 활성화는 실시예 1에 기술된 바와 같이 측정되었다. **도 12a** 및 **12b**는 각각, CD8 T 세포 및 단핵구에서 IL-10RA에 대한 결합에 대해 불충분하게 감쇠된 융합 단백질의 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 12b**에 나타난 바와 같이, 단핵구에 대한 활성은 크게 변하지 않은 채로 남아 있다. **도 12c, 12d, 12e 및 12f**는 각각, CD8 T 세포 및 단핵구에서 IL-10RA에 대한 결합에 대해 다양한 정도로 감쇠된 융합 단백질의 STAT3 활성화를 나타낸다. **도 12d** 및 **12f**의 결과는 IL10mono_RBenh_m10에 대한 약 2배 감쇠에서 IL10mono_RBenh_m11에 대한 100배 이상의 감쇠 범위에 이르는 단핵구의 효능 감소를 보여준다. IL-10RA 돌연변이를 전혀 함유하지 않는 IL-10mono_RBenh와 비교하여 이들 IL-10RA 뮤테인 각각에 대해 단핵구 및 CD8 T 세포 모두에서 유사한 수준의 효능 감소가 관찰되었다. IL-10RA에 대한 선택된 융합체의 친화도가 또한 표 7에 보고되었다.

[0300] 이러한 결과에 기초하여, 선택된 IL-10RA-감쇠 돌연변이를 다양한 IL-10RB-항상 돌연변이와 조합하고 인간 전혈에서 STAT3 검정으로 평가하였다. 평가된 대표적인 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열을 표 8에 나타낸다. **도 12g** 및 **12h**는 각각, CD8 T 세포 및 단핵구에서, 이들 대표적인 융합 단백질의 STAT3 활성화를 나타낸다. 시험한 모든 작제물에서, IL10mono_RBenh2_m10 또는 IL10mono_RBenh7_m10의 융합 단백질에서 관찰된 가장 높은 효능 및 선택성과 함께 단핵구보다 CD8 T 세포 활성화의 선택성이 있다.

[0301] 표 7. 선택된 IL-10 폴리펩티드와 IL-10RA의 결합에 대한 BIAcore 데이터.

IL-10 작제물	융합 단백질에서 사용된 항체 결합 도메인 (형식)	37°C 에서 IL-10RA 친화도 (nM)
야생형 IL-10 이량체	xhCD8b (E)	4.5
IL10mono	xhCD8b (F)	9.1
IL10mono_RBenh	xhCD8b (F)	4.5
IL10mono_RBenh_m1	xhCD8b (F)	106
IL10mono_RBenh_m2	xhCD8b (F)	52.3
IL10mono_RBenh_m3	xhCD8b (F)	ND
IL10mono_RBenh_m4	xhCD8b (F)	57.5
IL10mono_RBenh_m5	xhCD8b (F)	1100
IL10mono_RBenh_m6	xhCD8b (F)	25
IL10mono_RBenh_m7	xhCD8b (F)	3310
IL10mono_RBenh_m8	xhCD8b (F)	5144
IL10mono_RBenh_m9	xhCD8b (F)	ND*
IL10mono_RBenh_m10	xhCD8b (F)	ND
IL10mono_RBenh_m11	xhCD8b (F)	ND
IL10mono_RBenh_m12	xhCD8b (F)	ND
IL10mono_RBenh2_m13	xhCD8b (F)	NT**
IL10mono_RBenh2_m14	xhCD8b (F)	NT
IL10mono_RBenh2_m15	xhCD8b (F)	NT
IL10mono_RBenh2_m16	xhCD8b (F)	NT

*ND 는 결합이 검출되었지만, 친화도가 계산하기에는 너무 낮음을 나타낸다.

[0302] **NT 는 친화도가 시험되지 않았음을 나타낸다

[0303] 표 8.

IL10 뮤테인	서열	서열 번호
IL10mono_RBenh2_m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVPQAENQDP DIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGGSGGKSKAVEQ VKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	310
IL10mono_RBenh2_m12	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVPQAENQDP DIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGGSGGKSKAVEQ VKNAFNKLQEKGIYAAMSAFDIFINYIEAYMTMKIRN	311
IL10mono_RBenh7_m12	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVPQAENQDP DIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGGSGGKSKAVEQ QVKNAFNKLQEKGIYAAMSAFDIFINYIEAYMTMKIRN	312
IL10mono_RBenh7_m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVPQAENQDP DIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGGSGGKSKAVEQ QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	313
IL10mono_RBenh6_m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVPQAENQDP DIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGGSGGKSKAVEQ QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	314
IL10mono_RBenh8_m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVPQAENQDP DIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENGGGSGGKSKAVEQ QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	315
IL10mono_RBenh2.1-m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVPQAENQDP DIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENKGGGSGGKSKAVEQ VKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	316
IL10mono_RBenh7.1-m10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVPQAENQDP DIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENKGGGSGGKSKAVEQ QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	317
IL10mono_RBenh2.1-m15	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLADLADAFSRVKTFFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVPQAENQDP DIKAHVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFLPCENKGGGSGGKSKAVEQ VKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	318

[0304]

[0305] 실시예 6: IL-10RA에 대한 감쇠된 결합 친화도를 갖는 작제물의 추가 스크리닝

[0306] IL-10RA 결합의 감쇠에 대한 추정 돌연변이를 설계하고 IL10mono_RBenh6 배경에 통합했다. 평가된 대표적인 돌연변이 단량체 IL-10 폴리펩티드의 아미노산 서열은 표 9에 나타난다.

[0307] IL-10RA에 대한 결합 친화도를 감쇠시키는 뮤테인의 스크리닝은 실시예 1에 기술된 바와 같이 BIAcore에 의해 수행되었다. 친화도 데이터는 표 10에 나타난다. IL-10RA에 대해 약한 또는 검출 가능하지 않는 결합을 갖는 작제물을 분해된 단백질의 가능성을 배제하기 위해 단백질 G에 대한 결합, 뿐만 아니라 SDS-PAGE에 의한 완전성에 대해 평가되었다, 분해된 단백질의 가능성을 배제하기 위해. "ND"는 결합이 검출되었지만, Kd를 신뢰할 수 있게 계산하기에는 친화도가 너무 낮음을 나타낸다. "NB"는 완충액 전용 대조군 위에서 결합이 검출되지 않았음을 나타낸다.

[0308]

표 9

IL10 유테인	서열	서열 번호
IL10mono_RBenH6-m17	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFRIFINIEAYMTMKIRN	319
IL10mono_RBenH6-m18	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFKIFINIEAYMTMKIRN	320
IL10mono_RBenH6-m19	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSNFDIFINIEAYMTMKIRN	321
IL10mono_RBenH6-m20	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	322
IL10mono_RBenH6-m21	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	323
IL10mono_RBenH6-m22	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	324
IL10mono_RBenH6-m23	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	325
IL10mono_RBenH6-m24	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	326
IL10mono_RBenH6-m25	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	327
IL10mono_RBenH6-m26	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLG NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	328
IL10mono_RBenH6-m27	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLT NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	329
IL10mono_RBenH6-m28	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFNIFINIEAYMTMKIRN	330

[0309]

IL10mono_RBenh6-m29	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	331
IL10mono_RBenh6-m30	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIAYMTMKIRN	332
IL10mono_RBenh6-m31	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYISAYMTMKIRN	333
IL10mono_RBenh6-m32	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	334
IL10mono_RBenh6-m33	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	335
IL10mono_RBenh6-m34	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVHTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	336
IL10mono_RBenh6-m35	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVYTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	337
IL10mono_RBenh6-m36	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLH NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	338
IL10mono_RBenh6-m37	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFQIFINYIEAYMTMKIRN	339
IL10mono_RBenh6-m38	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFPFIFYNYIEAYMTMKIRN	340
IL10mono_RBenh6-m39	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSQFDIFINYIEAYMTMKIRN	341
IL10mono_RBenh6-m40	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSFDIFINYIEAYMTMKIRN	342
IL10mono_RBenh6-m41	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIAYMTMKIRN	343

[0310]

IL10mono_RBenh6-m42	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYITAYMTMKIRN	344
IL10mono_RBenh6-m43	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFHMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	345
IL10mono_RBenh6-m44	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFYMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	346
IL10mono_RBenh6-m45	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVVTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	347
IL10mono_RBenh6-m46	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLIN LLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKAH VVSLGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNAF NKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	348
IL10mono_RBenh6-m47	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFEIFINYIEAYMTMKIRN	349
IL10mono_RBenh6-m48	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFSIFINYIEAYMTMKIRN	350
IL10mono_RBenh6-m49	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSGFDIFINYIEAYMTMKIRN	351
IL10mono_RBenh6-m50	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSTFDIFINYIEAYMTMKIRN	352
IL10mono_RBenh6-m51	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIHAYMTMKIRN	353
IL10mono_RBenh6-m52	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIYAYMTMKIRN	354
IL10mono_RBenh6-m53	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFIMKDQLDN LLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKAH VVSLGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNAF NKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	355
IL10mono_RBenh6-m54	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFVMDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	356

[0311]

IL10mono_RBenh6-m55	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVLTFFQMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	357
IL10mono_RBenh6-m56	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVATFFQMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	358
IL10mono_RBenh6-m57	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLL NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	359
IL10mono_RBenh6-m58	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	360
IL10mono_RBenh6-m59	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFTIFINYIEAYMTMKIRN	361
IL10mono_RBenh6-m60	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSFDIFINYIEAYMTMKIRN	362
IL10mono_RBenh6-m61	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIAYMTMKIRN	363
IL10mono_RBenh6-m62	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIVAYMTMKIRN	364
IL10mono_RBenh6-m63	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFLMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	365
IL10mono_RBenh6-m64	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVRTFFQMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	366
IL10mono_RBenh6-m65	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVQTFFQMKDQLD NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	367
IL10mono_RBenh6-m66	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLR NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	368
IL10mono_RBenh6-m67	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLQ NLLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRLRRCHRFPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	369

[0312]

IL10mono_RBenh6-m68	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFIFINIEAYMTMKIRN	370
IL10mono_RBenh6-m69	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFIFINIEAYMTMKIRN	371
IL10mono_RBenh6-m70	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSIFDIFINIEAYMTMKIRN	372
IL10mono_RBenh6-m71	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSVDIFINIEAYMTMKIRN	373
IL10mono_RBenh6-m72	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINILAYMTMKIRN	374
IL10mono_RBenh6-m73	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	375
IL10mono_RBenh6-m74	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	376
IL10mono_RBenh6-m75	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVNTFFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	377
IL10mono_RBenh6-m76	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVFTFFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	378
IL10mono_RBenh6-m77	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLN NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	379
IL10mono_RBenh6-m78	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLF NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN	380
IL10mono_RBenh6-m79	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFIIFINIEAYMTMKIRN	381
IL10mono_RBenh6-m80	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF L PCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFVIFINIEAYMTMKIRN	382

[0313]

IL10mono_RBenh6-m81	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSLFDIFINYIEAYMTMKIRN	383
IL10mono_RBenh6-m82	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIRAYMTMKIRN	384
IL10mono_RBenh6-m83	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIKAYMTMKIRN	385
IL10mono_RBenh6-m84	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	389
IL10mono_RBenh6-m85	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	390
IL10mono_RBenh6-m86	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVDTFFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	391
IL10mono_RBenh6-m87	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVPTFFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	392
IL10mono_RBenh6-m88	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLK NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	393
IL10mono_RBenh6-m89	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLP NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	394
IL10mono_RBenh6-m90	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFLIFINYIEAYMTMKIRN	395
IL10mono_RBenh6-m91	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSRFDIFINYIEAYMTMKIRN	396
IL10mono_RBenh6-m92	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSKFDIFINYIEAYMTMKIRN	397
IL10mono_RBenh6-m93	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVSLGENLKTLLRLRRCHRFLPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYINAYMTMKIRN	398

[0314]

IL10mono_RBenh6-m94	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIFAYMTMKIRN	399
IL10mono_RBenh6-m95	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	400
IL10mono_RBenh6-m96	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	401
IL10mono_RBenh6-m97	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVETFFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	402
IL10mono_RBenh6-m98	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVSTFFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	403
IL10mono_RBenh6-m99	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLE NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	404
IL10mono_RBenh6-m100	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLS NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	405
IL10mono_RBenh6-m101	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLV NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	406
IL10mono_RBenh6-m102	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFIPYIEAYMTMKIRN	407
IL10mono_RBenh6-m103	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLA NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	408
IL10mono_RBenh6-m104	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFISYIEAYMTMKIRN	409
IL10mono_RBenh6-m105	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFIDYIEAYMTMKIRN	410
IL10mono_RBenh6-m106	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYEEVMPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFITYIEAYMTMKIRN	411

[0315]

IL10mono_RBenh6-m107	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFIKYIEAYMTMKIRN	412
IL10mono_RBenh6-m108	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFIVYIEAYMTMKIRN	413
IL10mono_RBenh6-m109	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFIEYIEAYMTMKIRN	414
IL10mono_RBenh6-m110	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIAAYMTMKIRN	415
IL10mono_RBenh6-m111	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFIGYIEAYMTMKIRN	416
IL10mono_RBenh6-m112	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIAAYMTMKIRN	417
IL10mono_RBenh6-m113	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFIYIEAYMTMKIRN	418
IL10mono_RBenh6-m114	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLADAFSRVKTFFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIAAYMTMKIRN	419
IL10mono_RBenh6-m115	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFIFYIEAYMTMKIRN	420
IL10mono_RBenh6-m116	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLADAFSRVKTFFAMKDQLD NLLKESLLEDFKGYLGCCQALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDPDIKA HVVS LGENLKT LRLRLRRCHRF LPCENGGSGGKSKAVEQVKNA FNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	421

[0316]

[0317] 표 10

IL-10 뮤테인	IL-10RA 결합 친화도 (Kd, nM)
IL10mono	2.7
IL10mono_RBenh6	2.8
IL10mono_RBenh6-m17	> 2500
IL10mono_RBenh6-m18	NB
IL10mono_RBenh6-m19	> 2500
IL10mono_RBenh6-m20	NB
IL10mono_RBenh6-m21	1013.7
IL10mono_RBenh6-m22	585.6
IL10mono_RBenh6-m23	37.7
IL10mono_RBenh6-m24	123.2
IL10mono_RBenh6-m25	99.3
IL10mono_RBenh6-m26	2.7
IL10mono_RBenh6-m27	2.3
IL10mono_RBenh6-m28	161.1
IL10mono_RBenh6-m29	NB
IL10mono_RBenh6-m30	37.3
IL10mono_RBenh6-m31	38.5
IL10mono_RBenh6-m32	21.9
IL10mono_RBenh6-m33	99.4
IL10mono_RBenh6-m34	114.2
IL10mono_RBenh6-m35	34.2
IL10mono_RBenh6-m36	2.0
IL10mono_RBenh6-m37	3076.9
IL10mono_RBenh6-m38	1460.1
IL10mono_RBenh6-m39	> 2500
IL10mono_RBenh6-m40	ND
IL10mono_RBenh6-m41	52.8
IL10mono_RBenh6-m42	147.7
IL10mono_RBenh6-m43	9.5
IL10mono_RBenh6-m44	325.6
IL10mono_RBenh6-m45	25.4
IL10mono_RBenh6-m46	2.2
IL10mono_RBenh6-m47	783.0
IL10mono_RBenh6-m48	433.1
IL10mono_RBenh6-m49	ND
IL10mono_RBenh6-m50	NB
IL10mono_RBenh6-m51	107.1
IL10mono_RBenh6-m52	236.0
IL10mono_RBenh6-m53	345.2
IL10mono_RBenh6-m54	269.7
IL10mono_RBenh6-m55	66.5
IL10mono_RBenh6-m56	57.3

[0318]

IL10mono_RBenh6-m57	1.9
IL10mono_RBenh6-m58	538.1
IL10mono_RBenh6-m59	1950.3
IL10mono_RBenh6-m60	ND
IL10mono_RBenh6-m61	130.9
IL10mono_RBenh6-m62	42.9
IL10mono_RBenh6-m63	431.7
IL10mono_RBenh6-m64	4.1
IL10mono_RBenh6-m65	14.2
IL10mono_RBenh6-m66	12.2
IL10mono_RBenh6-m67	3.1
IL10mono_RBenh6-m68	2618.8
IL10mono_RBenh6-m69	469.5
IL10mono_RBenh6-m70	NB
IL10mono_RBenh6-m71	NB
IL10mono_RBenh6-m72	663.9
IL10mono_RBenh6-m73	1870.0
IL10mono_RBenh6-m74	3143.0
IL10mono_RBenh6-m75	43.9
IL10mono_RBenh6-m76	288.0
IL10mono_RBenh6-m77	2.4
IL10mono_RBenh6-m78	1.4
IL10mono_RBenh6-m79	> 2500
IL10mono_RBenh6-m80	3432.0
IL10mono_RBenh6-m81	NB
IL10mono_RBenh6-m82	472.1
IL10mono_RBenh6-m83	288.9
IL10mono_RBenh6-m84	34.0
IL10mono_RBenh6-m85	232.2
IL10mono_RBenh6-m86	555.4
IL10mono_RBenh6-m87	2668.0
IL10mono_RBenh6-m88	16.2
IL10mono_RBenh6-m89	2.1
IL10mono_RBenh6-m90	876.8
IL10mono_RBenh6-m91	NB
IL10mono_RBenh6-m92	NB
IL10mono_RBenh6-m93	79.9
IL10mono_RBenh6-m94	307.4
IL10mono_RBenh6-m95	20.2
IL10mono_RBenh6-m96	NB
IL10mono_RBenh6-m97	626.6
IL10mono_RBenh6-m98	62.4
IL10mono_RBenh6-m99	3.1
IL10mono_RBenh6-m100	2.4
IL10mono_RBenh6-m101	2.6

[0319]

IL10mono_RBenh6-m102	1917.9
IL10mono_RBenh6-m103	1.8
IL10mono_RBenh6-m104	8.5
IL10mono_RBenh6-m105	25.9
IL10mono_RBenh6-m106	7.8
IL10mono_RBenh6-m107	12.1
IL10mono_RBenh6-m108	11.8
IL10mono_RBenh6-m109	8.8
IL10mono_RBenh6-m110	> 2500
IL10mono_RBenh6-m111	11.0
IL10mono_RBenh6-m112	3245.0
IL10mono_RBenh6-m113	19.1
IL10mono_RBenh6-m114	590.4
IL10mono_RBenh6-m115	11.1
IL10mono_RBenh6-m116	2536.0

[0320]

[0321]

실시예 7: IL-10 상의 글리코사미노글리칸 결합 부위의 제거

[0322] IL-10은 IL-10에 대한 가장 강력한 결합제인 헤파린과 함께 글리코사미노글리칸에 결합하는 것으로 나타난 양전하 패치를 함유한다 (Kunze et al. J Biol Chem, 2016). IL-10의 이러한 특성은 IL-10의 기능을 조절하는 데 도움이 되는 것으로 추측되지만 노출 감소를 통해 IL-10의 치료 효능을 제한할 수도 있다. 특히 R107은 글리코사미노글리칸과 상호작용하는 가장 중요한 잔기로 확인되었으며, 분자 모델링을 기반으로, 어떤 다른 잔기도 R107의 손실을 보상할 수 없다 (Gehrcke et al. J Mol Graph Model, 2015).

[0323] m117로 지정된, R107A의 돌연변이가 형식 F의 xhCD8b 항체에 대한 융합으로 IL10mono_RBenh2 배경에 도입되었고, 인간 전혈에서 STAT3 검정으로 시험되었다. 이 작제물의 서열은 표 11에 나타난다. CD8 T 세포 및 단핵구에 대한 STAT3 활성화 데이터는 각각 도 13a 및 13b에 나타난다. CD8 T 세포 및 단핵구 모두에서 STAT3 활성화는 IL10mono_RBenh2와 IL10mono_RBenh2_m117 사이에서 유사하며, m117 돌연변이의 추가가 활동에 크게 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

[0324] 무관한 단백질 패널에 대한 결합을 측정하는 다중반응성 ELISA 검정의 결과는 표 12에 나타난다. 다중반응성인 것으로 나타난 보코시주맵도 양성 대조군으로 포함된다. IL10mono_RBenh2를 IL10mono_RBenh2_m117과 비교할 때, 많은 관련 없는 표적에 대한 비특이적 결합이 감소한다. 이는 또한 헤파린의 경우에도 마찬가지이다. 전체적으로, 이는 m117의 도입이 비특이적 관련 없는 단백질에 대한 반응성을 감소시켜 결과적으로 노출을 개선할 수 있음을 나타낸다.

[0325] 표 11

IL10 뮤테인	서열	서열 번호
IL10mono_RBenh2_m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPAENQDPDI KAHVLSLGENLKTLLRLRLRACHRFPCENGGGSGGSKAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	422
IL-10mono_RBenh2_m10 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPAENQDPDI KAHVLSLGENLKTLLRLRLRACHRFPCENGGGSGGSKAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	423
IL-10mono_RBenh7_m10 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPAENQDPDI KAHVLSLGENLKTLLRLRLRACHRFPCENGGGSGGSKAVEQV KNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	424
IL-10mono_RBenh2_m15 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLADLADAFSRVKTFFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPAENQDPDI KAHVLSLGENLKTLLRLRLRACHRFPCENGGGSGGSKAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	425
IL-10mono_RBenh2.1-m10 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPAENQDPDI KAHVLSLGENLKTLLRLRLRACHRFPCENKGGGSGGSKAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	426
IL-10mono_RBenh7.1-m10 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPAENQDPDI KAHVLSLGENLKTLLRLRLRACHRFPCENKGGGSGGSKAVEQV KNAFNKLQEKGIYKAMSEFAIFINYIEAYMTMKIRN	427
IL-10mono_RBenh2.1-m15 m117	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLADLADAFSRVKTFFQMKDQL DNLLKESLLEDFKGYLGCGALSEMIQFYLEEVMPPAENQDPDI KAHVLSLGENLKTLLRLRLRACHRFPCENKGGGSGGSKAVEQVK NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	428

[0326]

[0327] 표 12

단백질 표적	xhCD8b-IL10mono_Rbenh2	xhCD8b-IL10mono_Rbenh2_m117	보코시주맵
dsDNA 연어 정자	3.99	3.81	17.85
인간 혈청 알부민	3.12	2.10	16.61
KLH	7.14	5.32	38.80
LPS	2.81	1.64	9.60
인슐린	3.86	2.36	21.39
헤파린	3.49	1.92	11.81

[0328]

도면

도면1a

성숙한 IL-10의 아미노산 서열 (잔기 1-160)

SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDP
DIKAHVNSLGENLKTLLRLRRCHRLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN

도면1b

IL-10RA의 아미노산 서열 (잔기 1-578)

HGTELPSPPSVWFEEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTLSDYDLTAVTLDLYHSNGYRVRRAVDGSRHSN
WTVTNTFRFSVDEVTLTVGVSNIHNGFILGKIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYEIAIRKVPGNFTFTHKKVKHENFSLTSGEVGE
FCVQVKPSVASRSNKGMSKEECISLRQYFTVTNVIIFAFVLLSGALAYCLALQLYVRRRKKLPSVLLFKKPSPFIFISQRPSPETQDTI
HPLDEEAFKVSPELKNLDLHGSTDGSGFGSTKPSLQTEEPQFLLPDHPQADRTLGNREPPVLGDCSSGSSNSTDSGICLQEPSLSPST
GPTWEQQVGSNSRGQDDSGIDLQNSGRAGDTQGGGALGHHSPPEVPGEEPAAVAFQGYLRQTRCAEEKATKTGCLEESPL
TDGLGPKFGRCLVDEAGLHPPALAKGYLKQDPLEMTLASSGAPTQWVNQPTTEWSLLALSSCSDLGSDWSFAHDLAPLGCVAAPG
GLLGFSNLDLVTLPPLISSLQSSE

도면1c

IL-10RB의 아미노산 서열 (잔기 1-325)

MVPPPPENVRMNSVNFKNILQWESPAFAKGNLFTAQYLSYRIFQDKCMNTTLTECDFSSLSKYGDHTLRVRAEFADEHSDWVNITFC
PVDDTIIGPPGMQVEVLADSLHMRFLAPKIENEYETWMTMKNVYNSWYTNVQYWKNGTDEKFQITPQYDFEVLRLNLEPWTTYCVQ
VRGFLPDRNKAGEWSEPVCQTTTHDETVPWSVMVAVILMASVFMVCLALLGCFALLWCYKTKYAFSPRNSLPQHLKEFLGPHPH
NTLLFFSFLSDENDVDFDKLSVIAEDSESGKQNPBGDCSLGTPPGQGPQS

도면1d

성숙한 단량체 IL-10의 아미노산 서열 (잔기 1-166)

SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCCALSEMIQFYLEEVMPPQAENQDP
DIKAHVNSLGENLKTLLRLRRCHRLPCENGGSGGKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN

도면2a

이량체	아미노산 숫자	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	아생형 잔기	S	P	G	Q	G	T	Q	S	E	N	S	C	T	H	F	P	G	N	L	P
	돌연변이 위치																		X		X
	아미노산 숫자	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
	아생형 잔기	N	M	L	R	D	L	R	D	A	F	S	R	V	K	T	F	F	Q	M	K
	돌연변이 위치	X	X	X	X	X		X	X			X	X		X	X			X	X	
	아미노산 숫자	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
	아생형 잔기	D	Q	L	D	N	L	L	L	K	E	S	L	L	E	D	F	K	G	Y	L
	돌연변이 위치	X		X	X	X	X			X						X					
	아미노산 숫자	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
	아생형 잔기	G	C	Q	A	L	S	E	M	I	Q	F	Y	L	E	E	V	M	P	Q	A
	돌연변이 위치								X	X				X	X			X	X	X	
	아미노산 숫자	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
	아생형 잔기	E	N	Q	D	P	D	I	K	A	H	V	N	S	L	G	E	N	L	K	T
	돌연변이 위치	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	아미노산 숫자	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
	아생형 잔기	L	R	L	R	L	R	R	C	H	R	F	L	P	C	E	N	K	S	K	A
	돌연변이 위치	X		X	X			X			X	X									
	아미노산 숫자	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140
	아생형 잔기	V	E	Q	V	K	N	A	F	N	K	L	Q	E	K	G	I	Y	K	A	M
	돌연변이 위치																		X		
	아미노산 숫자	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160
	아생형 잔기	S	E	F	D	I	F	I	N	Y	I	E	A	Y	M	T	M	K	I	R	N
	돌연변이 위치	X	X		X				X			X							X		

도면2b

단량체

아미노산 숫자	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
야생형 잔기	S	P	G	Q	G	T	Q	S	E	N	S	C	T	H	F	P	G	N	L	P
돌연변이 위치																	X			X
아미노산 숫자	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
야생형 잔기	N	M	L	R	D	L	R	D	A	F	S	R	V	K	T	F	F	Q	M	K
돌연변이 위치	X	X	X	X	X		X	X			X	X		X	X			X	X	
아미노산 숫자	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
야생형 잔기	D	Q	L	D	N	L	L	L	K	E	S	L	L	E	D	F	K	G	Y	L
돌연변이 위치	X		X	X	X	X			X						X					
아미노산 숫자	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
야생형 잔기	G	C	Q	A	L	S	E	M	I	Q	F	Y	L	E	E	V	M	P	Q	A
돌연변이 위치								X	X				X	X			X	X	X	
아미노산 숫자	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
야생형 잔기	E	N	Q	D	P	D	I	K	A	H	V	N	S	L	G	E	N	L	K	T
돌연변이 위치	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
아미노산 숫자	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	116a	116b	116c	116d
야생형 잔기	L	R	L	R	L	R	R	C	H	R	F	L	P	C	E	N	G	G	G	S
돌연변이 위치	X		X	X			X			X	X									
아미노산 숫자	116e	116f	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134
야생형 잔기	G	G	K	S	K	A	V	E	Q	V	K	N	A	F	N	K	L	Q	E	K
돌연변이 위치																				
아미노산 숫자	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154
야생형 잔기	G	I	Y	K	A	M	S	E	F	D	I	F	I	N	Y	I	E	A	Y	M
돌연변이 위치				X			X	X		X				X			X			
아미노산 숫자	155	156	157	158	159	160														
야생형 잔기	T	M	K	I	R	N														
돌연변이 위치				X																

도면3b

아이노산 숫자	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
아생할 전기	S	P	G	Q	G	T	Q	S	E	N	S	C	T	H	F	P	G	N	L	F
돌연변이 위치														E			A			
														Q			V			
														R						
														S			M			
														T			F			
														I			Y			
														V			S			
														Y			T			
																	Q			
																	G			
																	R			
																	H			
																	K			
																	D			
																	E			
																	P			

아이노산 숫자	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
아생할 전기	N	M	L	R	D	L	R	D	A	F	S	R	V	K	T	F	P	G	M	K
돌연변이 위치	A	A	A	A	A	A	A	A	T	A		A	A	A	A	A	A	A	A	A
	F	I	V	S	S	S	S	Y	H	V	Q	V	L							
	Y	L	I	Q	Q	Q	Q	D	S	I	H	I	H							
	T	V	E	E	K			K	L	E		L								
	E	F	H		H	R		Y	F	K		F								
	R	W				H			V		Y	Y								
	R	H							S		S	S								
	L	N							T		T	T								
	E								D		D	D								
	Q								G		G	G								
									R		R	R								
									H		H	H								
									Q		K	K								
									N		N	N								
									E		E	E								
									P		P	P								

아이노산 숫자	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
아생할 전기	D	Q	L	D	N	L	L	K	E	S	L	L	E	D	F	K	G	Y	L	
돌연변이 위치	A	A	A	A	A	A		A						E						
	S	V	V	S	V	S		S						Y						
	Q		I	I	H	I		Q					S							
			L	E				T					T							
			E			H		V					V							
			Y																	
			T																	
			Q																	
			G																	
			R																	
			H																	
			K																	
			N																	
			E																	
			P																	

아이노산 숫자	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
아생할 전기	G	C	Q	A	L	S	E	M	I	Q	F	Y	L	E	E	V	M	F	Q	A
돌연변이 위치							A	L		I	Q									
							L	V		V	N				V	V	S			
										F	S				F					
															L					
															R					

아이노산 숫자	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
아생할 전기	E	N	Q	D	P	D	I	K	A	H	V	N	S	L	G	E	N	L	K	T
돌연변이 위치	Q	Q				A	I	G	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	A	A
	N	E				V	V	I	L	V	I	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	S	S				S	F	V		I	L	I	F	I	I	I	I	I	I	
	I					Q		F		L	V									
	V									M	F									
	Y									F										
	F									Y										
	T									T										
										Q										
										G										
										R										
										H										
										K										
										D										
										E										
										P										

아이노산 숫자	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	116a116b116c116d			
아생할 전기	L	R	L	R	L	R	R	C	H	R	F	L	P	C	E	N	G	G	G	S
돌연변이 위치						A		F	W											
	V	I	H			H		Y	Y											
	I	H	S			S		W	L											
								L												
								R												
								K												
								I												
								T												
								S												

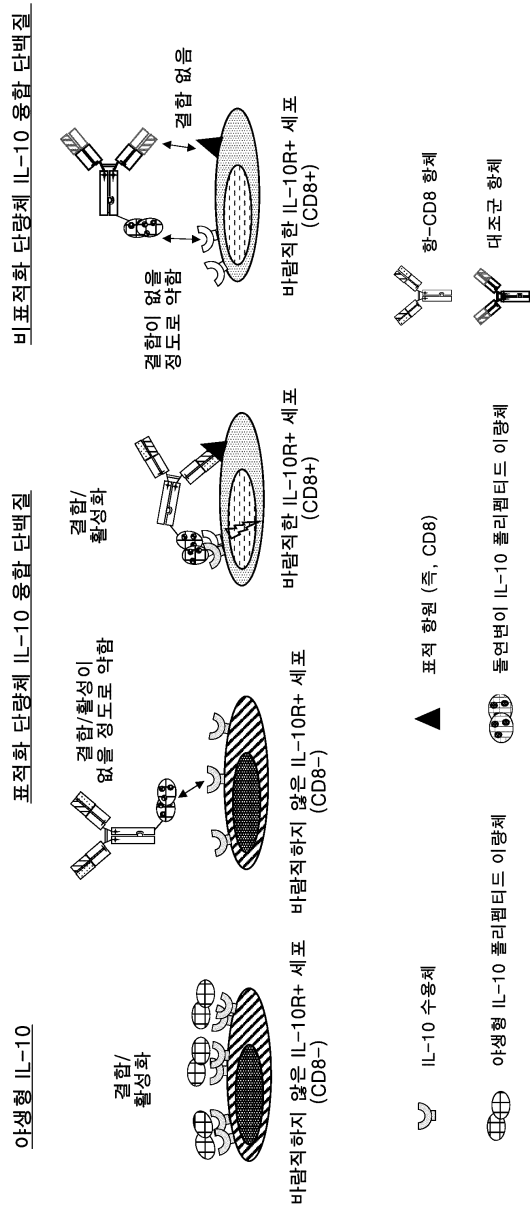
아이노산 숫자	116a116b116c116d117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134		
아생할 전기	G	G	K	S	E	A	V	E	Q	V	K	N	A	F	N	K	L	Q	E	K
돌연변이 위치																				

아이노산 숫자	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154
아생할 전기	G	I	Y	R	A	M	S	E	F	D	I	F	I	N	Y	I	E	A	Y	M
돌연변이 위치						A	A	A												
						V	V	V												
						I	I	I												
						L	L	L												
						F	F	F												
						Y	Y	Y												
						S	S	S												
						T	T	T												
						Q	Q	Q												
						G	G	G												
						R	R	R												
						H	H	H												
						K	K	K												
						N	N	N												
						D	E	D												
						P	P	P												

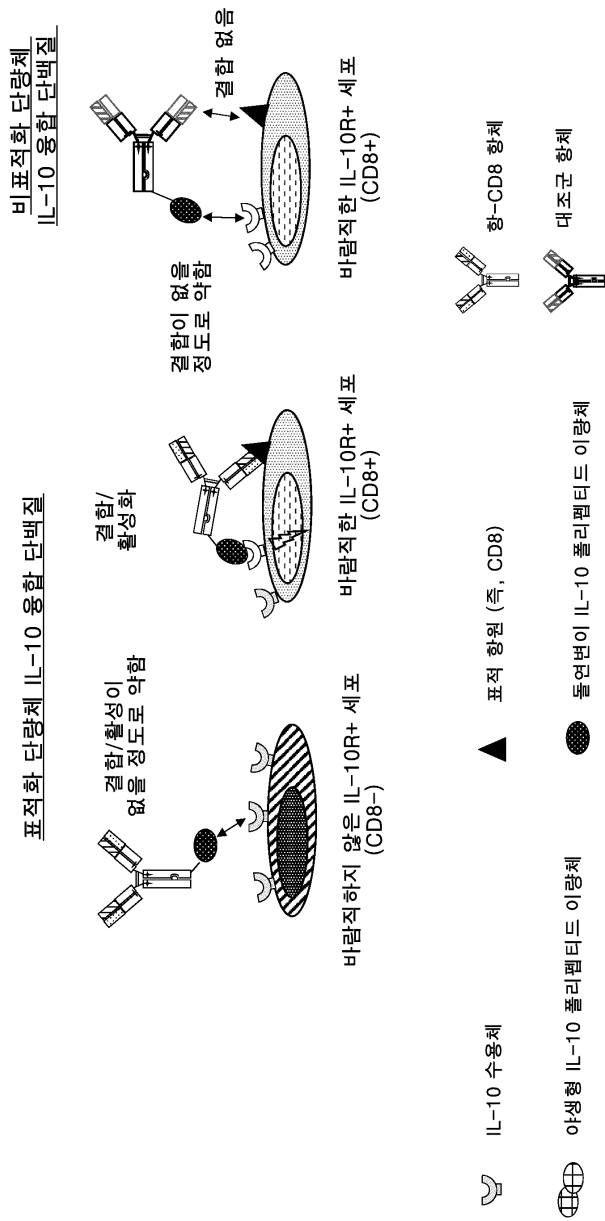
아이노산 숫자	155	156	157	158	159	160														
아생할 전기	T	M	K	I	R	N														
돌연변이 위치						A														

단량체

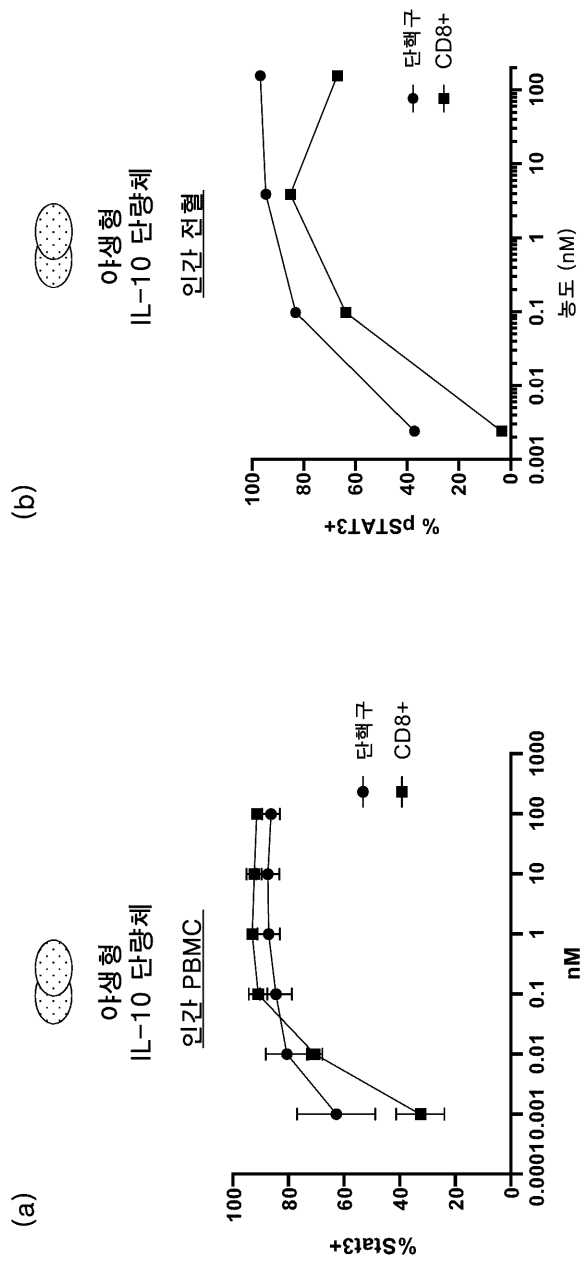
도면4a



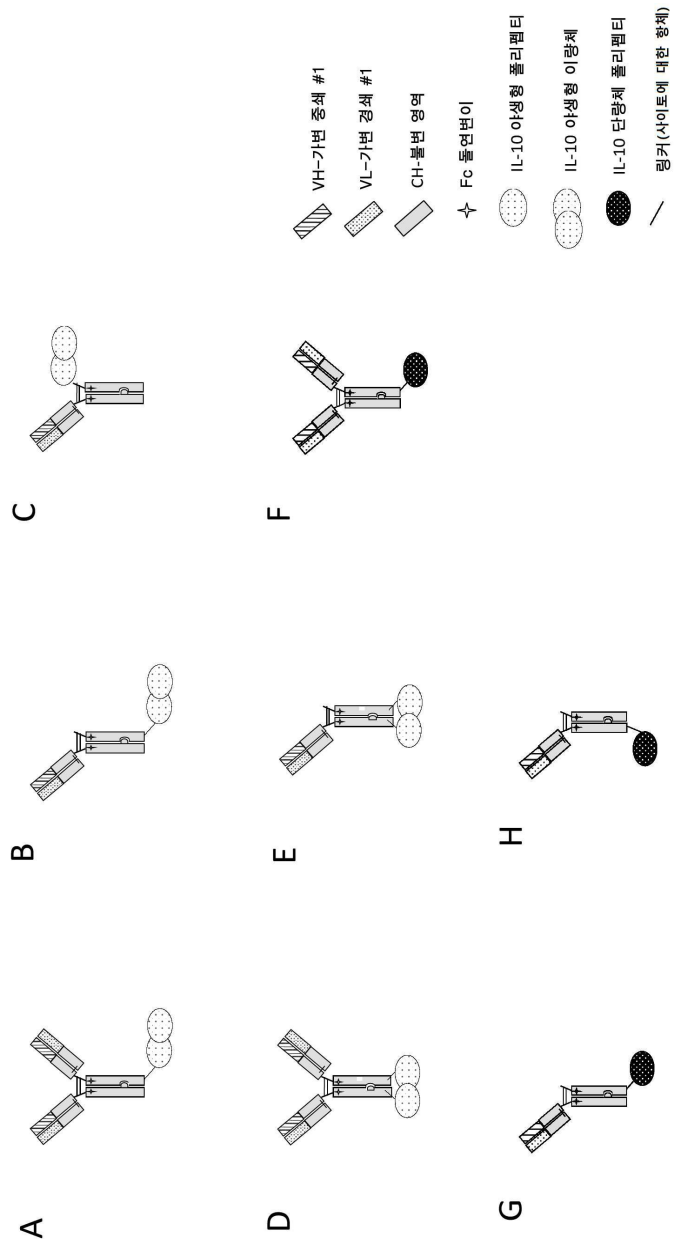
도면4b



도면5

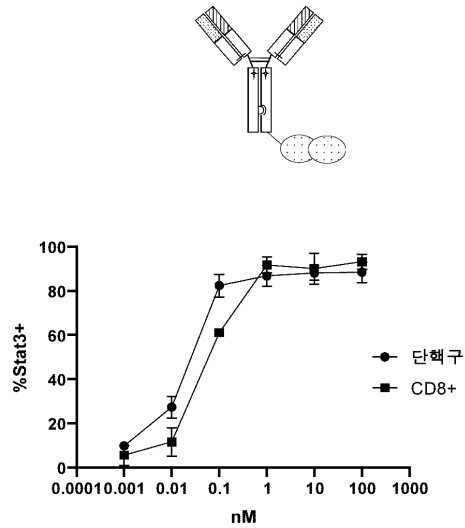


도면6

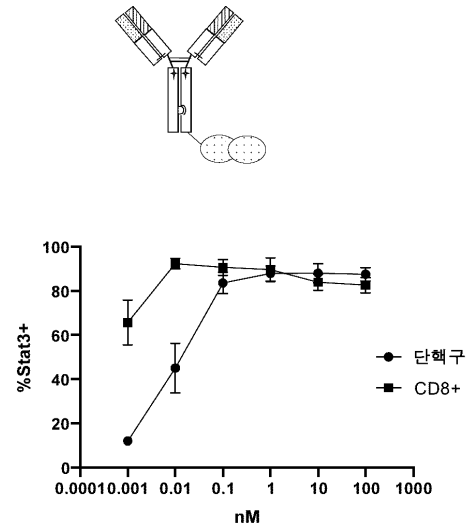


도면7

(a) xmCD8a-IL10wt
(형식 A)

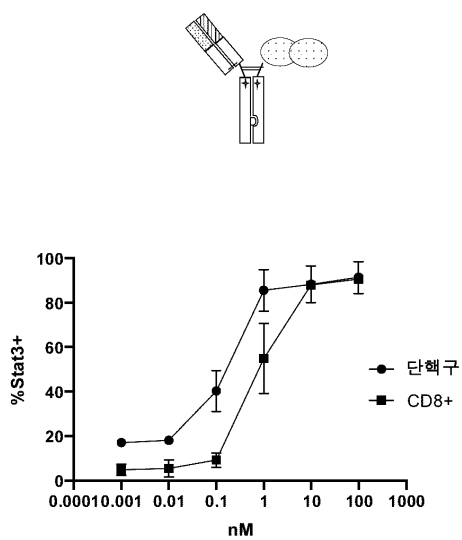


(b) xhCD8a-IL10wt
(형식 A)

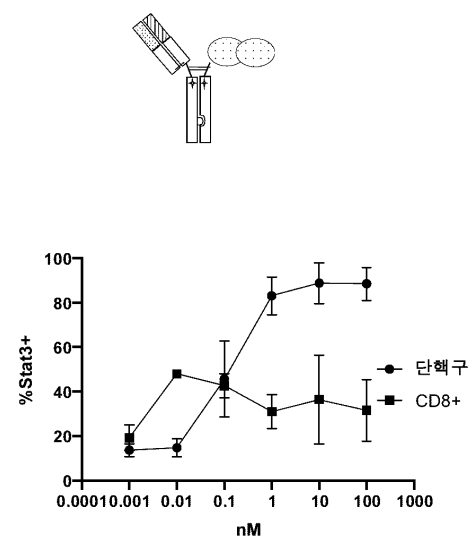


도면8

(a) xmCD8a-IL10wt
(형식 C)



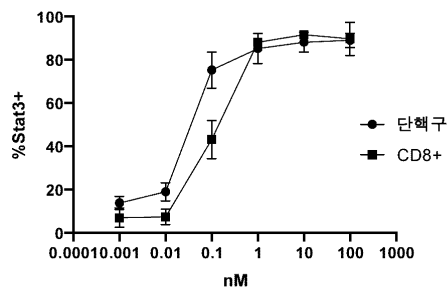
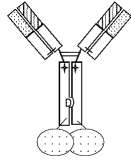
(b) xhCD8a-IL10wt
(형식 C)



도면9

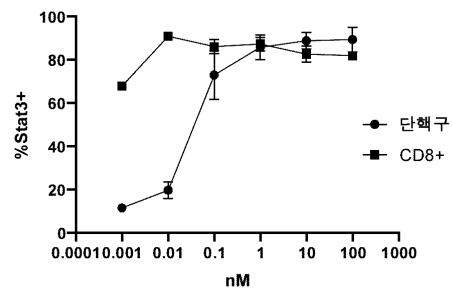
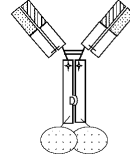
(a)

xmCD8a-IL10wt
(형식 D)



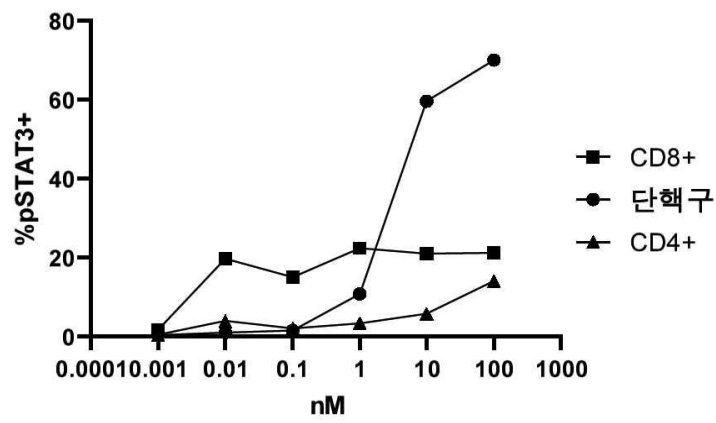
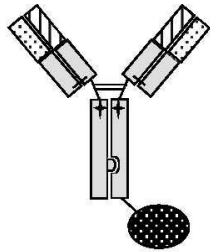
(b)

xhCD8a-IL10wt
(형식 D)



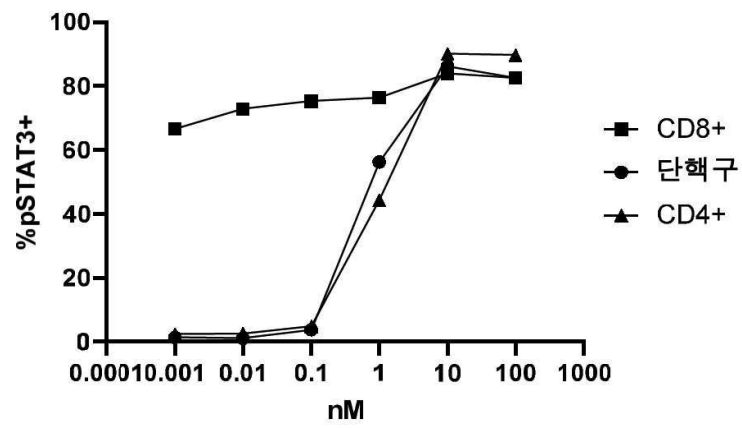
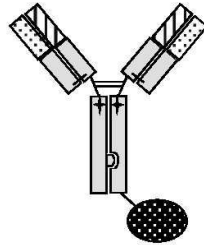
도면10a

xhCD8b-IL10mono (형식 F)



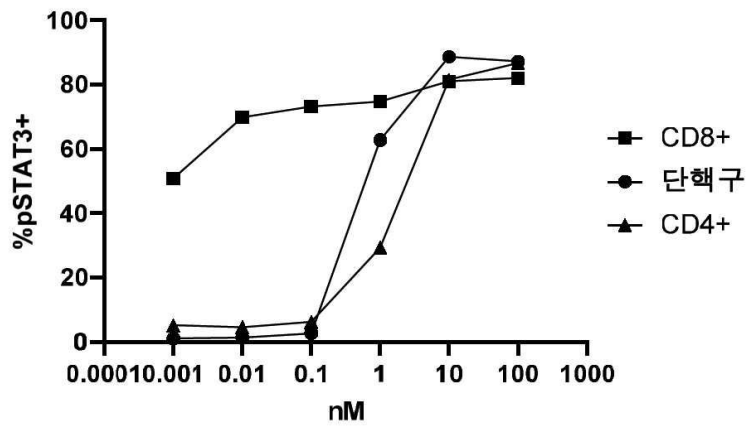
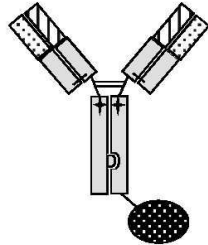
도면10b

xhCD8b-IL10mono_RBenh (형식 F)



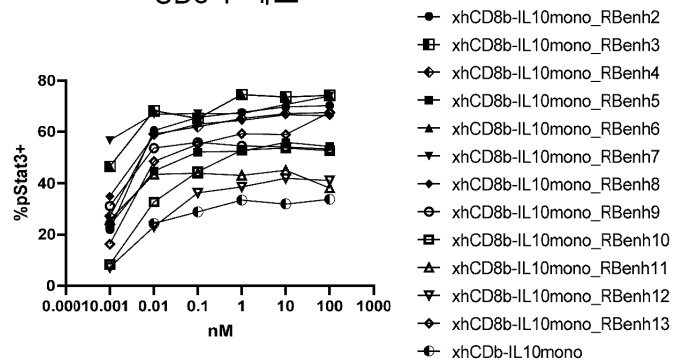
도면10c

xhCD8b-IL10mono_RBenh2
(형식 F)

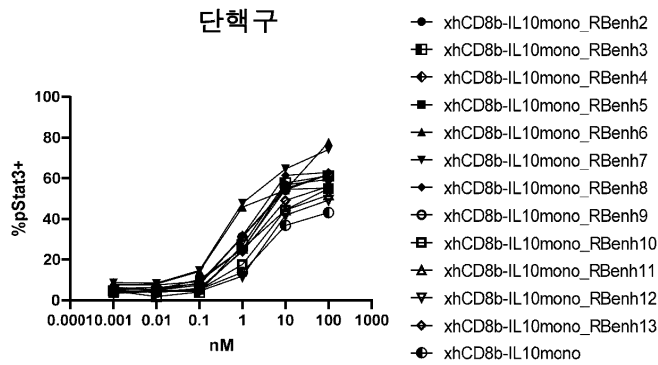


도면11a

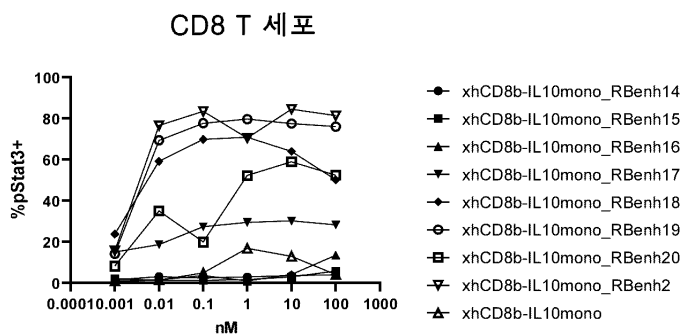
CD8 T 세포



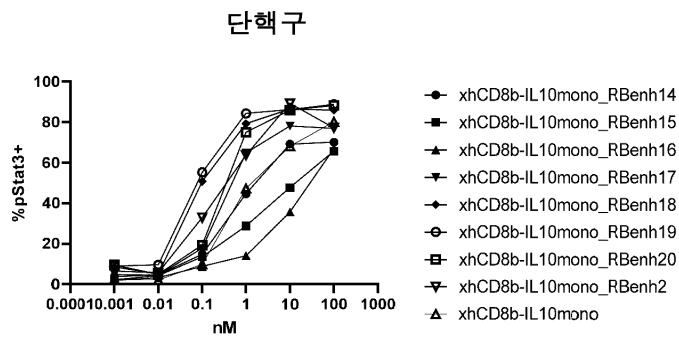
도면11b



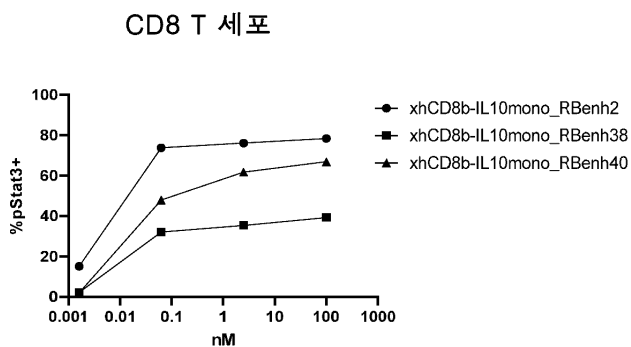
도면11c



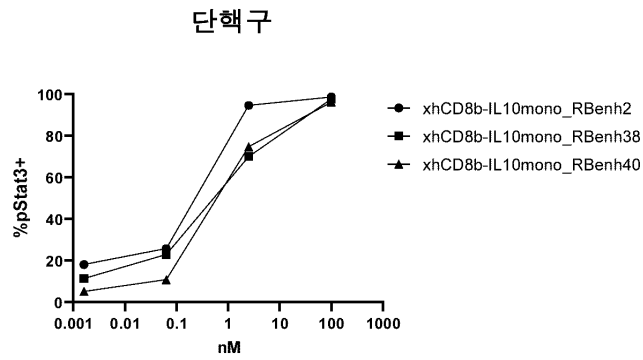
도면11d



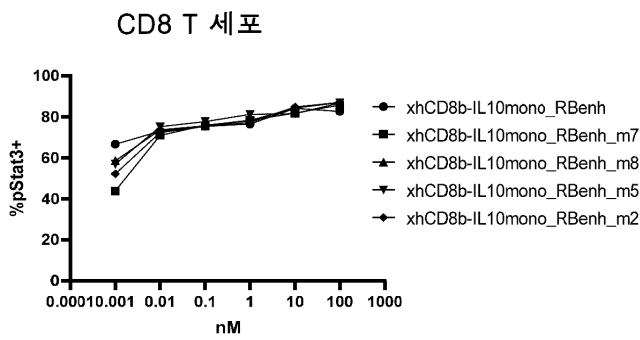
도면11e



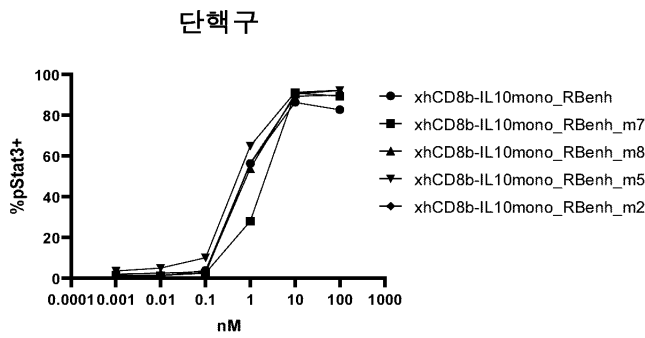
도면11f



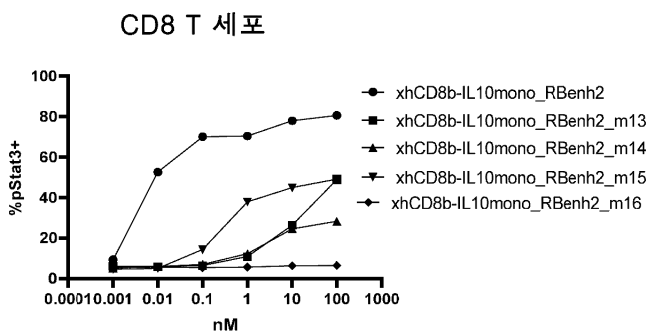
도면12a



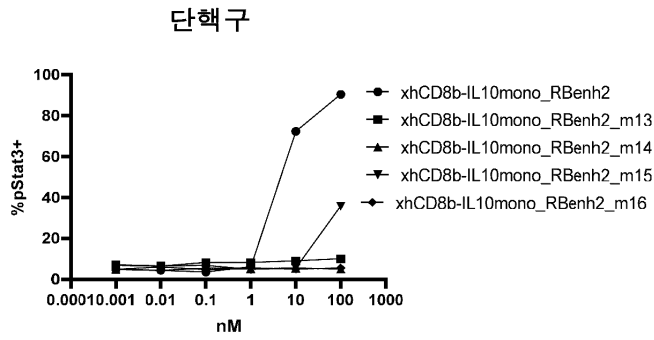
도면12b



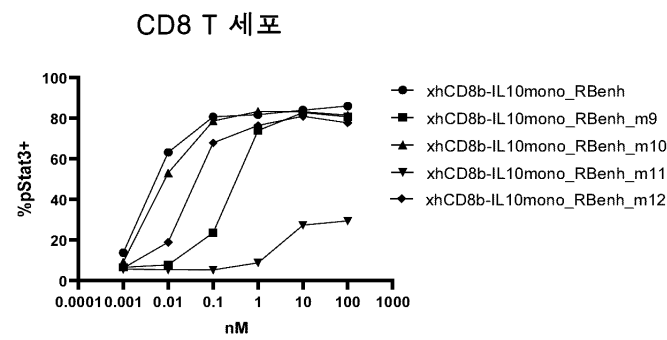
도면12c



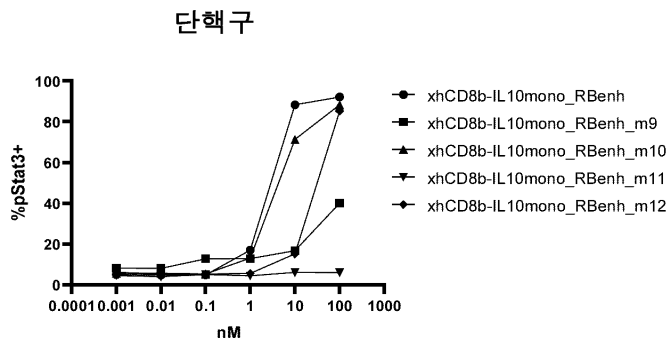
도면12d



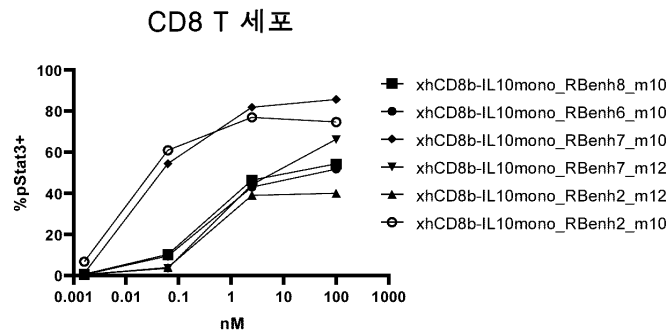
도면12e



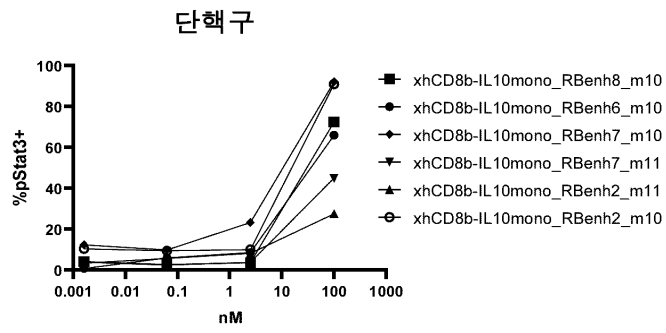
도면12f



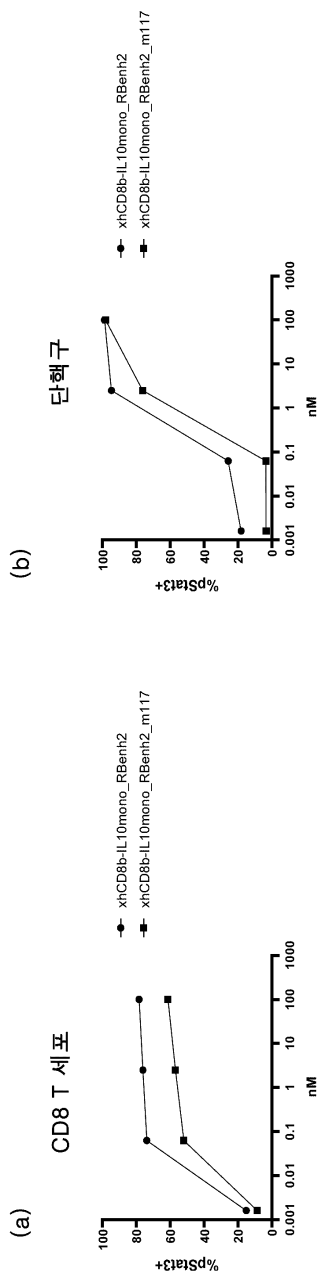
도면12g



도면12h



도면13



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Asher Biotherapeutics, Inc.

<120> FUSIONS OF MUTANT INTERLEUKIN-10 POLYPEPTIDES WITH ANTIGEN
BINDING MOLECULES FOR MODULATING IMMUNE CELL FUNCTION

<130> 18284-20005.40

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 63/169,604

<151> 2021-04-01

<150> US 63/123,387

<151> 2020-12-09

<160> 428

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 160

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe
115 120 125
Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp

130 135 140
Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn
145 150 155 160

<210> 2

<211> 557

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

His Gly Thr Glu Leu Pro Ser Pro Pro Ser Val Trp Phe Glu Ala Glu
1 5 10 15
Phe Phe His His Ile Leu His Trp Thr Pro Ile Pro Asn Gln Ser Glu
20 25 30

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

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

Glu Tyr Glu Ile Ala Ile Arg Lys Val Pro Gly Asn Phe Thr Phe Thr
145 150 155 160

His Lys Lys Val Lys His Glu Asn Phe Ser Leu Leu Thr Ser Gly Glu
165 170 175

Val Gly Glu Phe Cys Val Gln Val Lys Pro Ser Val Ala Ser Arg Ser
180 185 190

Asn Lys Gly Met Trp Ser Lys Glu Glu Cys Ile Ser Leu Thr Arg Gln
195 200 205

Tyr Phe Thr Val Thr Asn Val Ile Ile Phe Phe Ala Phe Val Leu Leu
210 215 220

Leu Ser Gly Ala Leu Ala Tyr Cys Leu Ala Leu Gln Leu Tyr Val Arg
225 230 235 240

Arg Arg Lys Lys Leu Pro Ser Val Leu Leu Phe Lys Lys Pro Ser Pro
245 250 255

Phe Ile Phe Ile Ser Gln Arg Pro Ser Pro Glu Thr Gln Asp Thr Ile
260 265 270

His Pro Leu Asp Glu Glu Ala Phe Leu Lys Val Ser Pro Glu Leu Lys
275 280 285

Asn Leu Asp Leu His Gly Ser Thr Asp Ser Gly Phe Gly Ser Thr Lys
290 295 300

Pro Ser Leu Gln Thr Glu Glu Pro Gln Phe Leu Leu Pro Asp Pro His
305 310 315 320

Pro Gln Ala Asp Arg Thr Leu Gly Asn Arg Glu Pro Pro Val Leu Gly
325 330 335

Asp Ser Cys Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ser Thr Asp Ser Gly Ile Cys
340 345 350

Leu Gln Glu Pro Ser Leu Ser Pro Ser Thr Gly Pro Thr Trp Glu Gln
355 360 365

Gln Val Gly Ser Asn Ser Arg Gly Gln Asp Asp Ser Gly Ile Asp Leu
370 375 380

Val Gln Asn Ser Glu Gly Arg Ala Gly Asp Thr Gln Gly Gly Ser Ala

385 390 395 400
 Leu Gly His His Ser Pro Pro Glu Pro Glu Val Pro Gly Glu Glu Asp
 405 410 415

 Pro Ala Ala Val Ala Phe Gln Gly Tyr Leu Arg Gln Thr Arg Cys Ala
 420 425 430
 Glu Glu Lys Ala Thr Lys Thr Gly Cys Leu Glu Glu Glu Ser Pro Leu
 435 440 445
 Thr Asp Gly Leu Gly Pro Lys Phe Gly Arg Cys Leu Val Asp Glu Ala
 450 455 460
 Gly Leu His Pro Pro Ala Leu Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln Asp Pro
 465 470 475 480

 Leu Glu Met Thr Leu Ala Ser Ser Gly Ala Pro Thr Gly Gln Trp Asn
 485 490 495
 Gln Pro Thr Glu Glu Trp Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Cys Ser Asp
 500 505 510
 Leu Gly Ile Ser Asp Trp Ser Phe Ala His Asp Leu Ala Pro Leu Gly
 515 520 525
 Cys Val Ala Ala Pro Gly Gly Leu Leu Gly Ser Phe Asn Ser Asp Leu
 530 535 540

 Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln Ser Ser Glu
 545 550 555
 <210> 3
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 3
 Met Val Pro Pro Pro Glu Asn Val Arg Met Asn Ser Val Asn Phe Lys
 1 5 10 15
 Asn Ile Leu Gln Trp Glu Ser Pro Ala Phe Ala Lys Gly Asn Leu Thr
 20 25 30

Phe Thr Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe Gln Asp Lys Cys Met

35 40 45

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

50 55 60

Asp His Thr Leu Arg Val Arg Ala Glu Phe Ala Asp Glu His Ser Asp

65 70 75 80

Trp Val Asn Ile Thr Phe Cys Pro Val Asp Asp Thr Ile Ile Gly Pro

85 90 95

Pro Gly Met Gln Val Glu Val Leu Ala Asp Ser Leu His Met Arg Phe

100 105 110

Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asn Glu Tyr Glu Thr Trp Thr Met Lys Asn

115 120 125

Val Tyr Asn Ser Trp Thr Tyr Asn Val Gln Tyr Trp Lys Asn Gly Thr

130 135 140

Asp Glu Lys Phe Gln Ile Thr Pro Gln Tyr Asp Phe Glu Val Leu Arg

145 150 155 160

Asn Leu Glu Pro Trp Thr Thr Tyr Cys Val Gln Val Arg Gly Phe Leu

165 170 175

Pro Asp Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu Pro Val Cys Glu Gln

180 185 190

Thr Thr His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala Val Ile Leu

195 200 205

Met Ala Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys Phe Ala

210 215 220

Leu Leu Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe Ser Pro Arg

225 230 235 240

Asn Ser Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His

245 250 255

Asn Thr Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu Asn Asp Val

260 265 270

Phe Asp Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser Gly Lys Gln

275 280 285
Asn Pro Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly Gln Gly Pro

290 295 300

Gln Ser

305

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 4

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Gln Asn Ile Leu Asp Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 7

Lys Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

His Phe Asn Pro Asn Asn Asp Glu Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

Asp Gly Leu Gly Leu Arg Leu Phe Ala Asp

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 11

Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 12

Gln Asn Ile Leu Asp Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 13

Asn Phe Ala Ile Ser

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 14

Gly Ile Ile Pro Gly His Ala Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 15

Asp Gly Leu Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp

1 5 10

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 17

Gly Ala Thr Asn Leu Gln Ser

1 5
 <210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 18
 Gln Asp Ile Tyr Asp Ala Pro Trp Thr

1 5
 <210> 19
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 19
 Lys Phe Ala Ile Ser

1 5
 <210> 20
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 20
 Gly Ile Ile Pro Gly His Ala Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15
 Gly

<210> 21
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 21

Asp Gly Leu Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 22

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 23

Gly Ala Thr Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 24

Gln Asp Ile Tyr Asp Ala Pro Trp Thr

1 5

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 25

Lys Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 26

Gly Ile Ile Pro Gly His Ala Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 27

Asp Gly Leu Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp

1 5 10

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Lys Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 29

Gly Ala Thr Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 30

Gln Asn Thr Tyr Asp Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 31

Gly His Ala Ile Ser

1 5

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 32

Gly Ile Ile Pro Gly His Ala Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

> 33

Asp Gly Leu Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp

1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 34

Arg Ala Ser Gln Lys Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 35

Gly Ala Thr Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 36

Gln Asn Thr Tyr Asp Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 37

Asp Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 38

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

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 39

Ser Asn Ser Tyr Arg Trp Asp Asp Ala Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 40

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 41

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 42

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Val Thr

1 5 10

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 43

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 44

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 45

Asp Arg Ile Gly Trp Tyr Asp Tyr Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 46

Arg Ala Ser His Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 47

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 48

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 49

Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr

1 5

<210> 50

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 50

Asn Pro Asn Asn Asp Glu

1 5

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 51

Gly Tyr Arg Phe His Asn Phe

1 5

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 52

Ile Pro Gly His Ala Lys

1 5

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 53

Gly Ser Arg Phe Tyr Lys Phe

1 5

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 54

Gly Ser Gly Phe Arg Gly His

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 55

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

1 5

<210>

> 56

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 56

Asn Trp Ser Gly Glu Ile

1 5

<210> 57

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 57

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 58

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 58

Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Gly His Glu Glu Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly His Phe Asn Pro Asn Asn Asp Glu Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Leu Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Ile Thr Val Ser Ala

115

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Ile Leu Asp Thr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 60

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 60

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr

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

85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Leu Gly Leu Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 61
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 61
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Ile Leu Asp Thr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 62
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 62
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe His Asn Phe
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly His Ala Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 63

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Tyr Gly Ala
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asp Ile Tyr Asp Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 64

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 64

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Arg Phe Tyr Lys Phe

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly His Ala Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 65

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

<210> 66

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 66

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Gly His Ala Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Leu Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 67

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 67

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

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

<210> 68

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 68

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Gly Phe Arg Gly His

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly His Ala Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 69

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 69

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Lys Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Thr Tyr Asp Thr Pro Trp

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 70

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 70

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20

25

30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Asp Ile Asn Trp Ser Gly Glu Ile Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Ser Asn Ser Tyr Arg Trp Asp Asp Ala Leu Asp Ile Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 71

<211> 108

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 71

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 72

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 72

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 73

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

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

<210> 74

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(8), (9)..(12), (13)..(16), (17)..(20), (21)..(24),
(25)..(28), (29)..(32), (33)..(36), (37)..(40), (41)..(44), (45)..(48)

<223> Can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 49, 50, 51

<223> Can be present or absent

<400> 74

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Gly

50

<210> 75

<211> 63

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(10), (1)..(15), (16)..(20), (21)..(25), (26)..(30),

(31)..(35), (36)..(40), (41)..(45), (46)..(50), (51)..(55), (56)..(60)

<223> Can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 61, 62, 63

<223> Can be present or absent

<400> 75

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

50 55 60

<210> 76

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(12), (13)..(18), (19)..(24), (25)..(30), (31)..(36),
(37)..(42), (43)..(48), (49)..(54), (55)..(60), (61)..(66), (67)..(72)

<223> Can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 73, 74, 75

<223> Can be present or absent

<400> 76

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

65 70 75

<210> 77

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 77

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 78

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 79

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 80

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 80

Gly Gly Gly Gly

1

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 81

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 82

Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 83

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 83

Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 84

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 84

Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 85

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> (10)..(15), (16)..(20)

<223> Can be present or absent

<400> 85

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 86

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 87

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 87

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 88

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 88

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Ala

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 89

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 89

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 90

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 90

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 91

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 91

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 92

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 92

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

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

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

 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 93

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 93

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
 1 5 10 15
 Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
 Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
 35 40 45

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165
<210> 94
<211> 166
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 94
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

 85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

				100				105				110											
Pro	Cys	Glu	Asn	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Lys	Ala	Val	Glu								
				115				120				125											
Gln	Val	Lys	Asn	Ala	Phe	Asn	Lys	Leu	Gln	Glu	Lys	Gly	Ile	Tyr	Lys								
				130				135				140											
Ala	Met	Ser	Glu	Phe	Asp	Ile	Phe	Ile	Asn	Tyr	Ile	Glu	Ala	Tyr	Met								
145				150				155				160											
Thr	Met	Lys	Ile	Arg	Asn																		
																165							

<210> 95

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 95

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 96

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 96

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

115 120 125
Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 97

<211> 162

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 97

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

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

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

Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile

145 150 155 160

Arg Asn

<210> 98

<211> 163

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 98

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys

115 120 125

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

130 135 140

Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys

145 150 155 160

Ile Arg Asn

<210> 99

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 99

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met

145 150 155 160

Lys Ile Arg Asn

<210> 100

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 100

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu Gln

115 120 125
Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala

130 135 140
Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr

145 150 155 160
Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 101

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 101

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 102

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 102

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Asn Thr Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Thr Ala Ile Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met

 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 103

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 103

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Val Leu Ile

 35 40 45
 Tyr Ala Ala Asn Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Gly Met Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Leu Gln Gly Ser Lys Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 104

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 104

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Ser Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Trp Ala Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Gly Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Ser Asn Arg Glu Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 105

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 105

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

1 5 10 15

Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Asp Lys Tyr

20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gln Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Val Ser Gly Thr Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 106

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 106

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Trp Ala Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Gly Phe Leu

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

<210> 107

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 107

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

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

<210> 108

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 108

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

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

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

<210> 109

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

> 109

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

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Thr Phe Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 110

Lys Tyr Thr Met His

1

5

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 111

His Phe Asn Pro Asn Asn Asp Glu Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe Thr

1

5

10

15

Gly

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 112

Asp Gly Leu Gly Leu Arg Leu Phe Ala Asp

1 5 10

<210> 113

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 113

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 114

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 114

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 450 455 460
 Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

 465 470 475 480
 Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
 485 490 495
 Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
 500 505 510
 Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
 515 520 525
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

 530 535 540
 Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu
 545 550 555 560
 Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
 565 570 575
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 580 585 590
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

 595 600 605
 Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 610 615 620
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 625 630

<210> 115

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 115

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

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

340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

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

405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 116

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 116

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

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

 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 117

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 117

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 118

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 118

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

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

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

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
465 470 475 480

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
485 490 495

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
500 505 510

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
515 520 525

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
530 535 540

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Leu Ser Leu Gly Glu
545 550 555 560

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
565 570 575

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
580 585 590

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
595 600 605

Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
610 615 620

Thr Met Lys Ile Arg Asn
625 630

<210> 119

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 119

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 120

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 120

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 121

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 121

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 122

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 122

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

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100

105

110

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

115

120

125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130

135

140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145

150

155

160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

465 470 475 480
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

485 490 495
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

500 505 510
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

515 520 525
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

530 535 540
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

545 550 555 560
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

565 570 575
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

580 585 590
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

595 600 605
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

610 615 620
Thr Met Lys Ile Arg Asn

625 630

<210> 123

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 123

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr

340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

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

385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 124

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 124

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

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

<210> 125

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 125

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195					200					205					
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
210															
<210>					126										
<211>					630										
<212>					PRT										
<213>					Artificial Sequence										
<220>															
<223>					Synthetic Construct										
<400>					126										
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1		5			10			15							
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
20				25				30							
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
35			40				45								
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Gly	Tyr	Ala	Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
50		55				60									
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65		70				75				80					
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85					90					95					
Ala	Arg	Asp	Ala	Ala	Gly	Ile	Arg	Leu	Phe	Ala	Asp	Trp	Gly	Gln	Gly
100				105				110							
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
115			120				125								
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
130		135				140									
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145		150				155				160					
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu

165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro		
225	230	235
		240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser		
355	360	365
Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
465 470 475 480

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
485 490 495

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
500 505 510

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
515 520 525

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
530 535 540

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu
545 550 555 560

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu
565 570 575

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
580 585 590

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
595 600 605

Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
610 615 620

Thr Met Lys Ile Arg Asn
625 630

<210> 127

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 127

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 128

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 128

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 129

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 129

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 130

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 130

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

465 470 475 480

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

485 490 495

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

500 505 510
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

515 520 525

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

530 535 540

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Leu Ser Leu Gly Glu

545 550 555 560

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu

565 570 575
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

580 585 590

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

595 600 605

Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

610 615 620

Thr Met Lys Ile Arg Asn

625 630

<210> 131

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 131

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr

340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

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

385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 132

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 132

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
 355 360 365

 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 133

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 133

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 134

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 134

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 355 360 365
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
465 470 475 480

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg
485 490 495

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

500 505 510
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

515 520 525
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
530 535 540

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu
545 550 555 560
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu

565 570 575
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

580 585 590
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
595 600 605

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
610 615 620

Thr Met Lys Ile Arg Asn
625 630

<210> 135

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 135

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 136

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 136

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

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

<210> 137

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 137

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 138

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 138

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

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

 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 355 360 365
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

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

565 570 575
 Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu
 580 585 590
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 595 600 605
 Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 610 615 620
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 625 630

<210> 139

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 139

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 140

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 140

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

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

<210> 141

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 141

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 142

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 142

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 355 360 365
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

465 470 475 480
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

485 490 495
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

500 505 510
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

515 520 525
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

530 535 540
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Leu Ser Leu Gly Glu

545 550 555 560
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

565 570 575
Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu

580 585 590
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

595 600 605
Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

610 615 620
Thr Met Lys Ile Arg Asn

625 630

<210> 143

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 143

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 144

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 144

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 145

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 145

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 146

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 146

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 355 360 365
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

465 470 475 480
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

485 490 495
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

500 505 510
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

515 520 525
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

530 535 540
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

545 550 555 560
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

565 570 575
Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu

580 585 590
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

595 600 605
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

610 615 620
Thr Met Lys Ile Arg Asn

625 630

<210> 147

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 147

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 148

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 148

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

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

<210> 149

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 149

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 150

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 150

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 355 360 365
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

465 470 475 480
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

485 490 495
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

500 505 510
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

515 520 525
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

530 535 540
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

545 550 555 560
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu

565 570 575
Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu

580 585 590
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

595 600 605
Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

610 615 620
Thr Met Lys Ile Arg Asn

625 630

<210> 151

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 151

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 152

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 152

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
 355 360 365

 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 153

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 153

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 154

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 154

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 355 360 365
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

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

565 570 575
Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu
580 585 590
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
595 600 605
Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
610 615 620
Thr Met Lys Ile Arg Asn
625 630

<210> 155

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 155

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 156

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 156

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

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

<210> 157

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 157

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 158

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 158

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 355 360 365
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

465 470 475 480
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

485 490 495
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

500 505 510
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

515 520 525
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

530 535 540
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

545 550 555 560
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu

565 570 575
Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu

580 585 590
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

595 600 605
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

610 615 620
Thr Met Lys Ile Arg Asn

625 630

<210> 159

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 159

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 160

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 160

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

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

<210> 161

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 161

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Tyr Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 162

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 162

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 163

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 163

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

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

<210> 164

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 164

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
 Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
 20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 165

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 165

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Leu Ser Leu Gly Glu

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

145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 166

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 166

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

35 40 45
 Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
 50 55 60
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Arg Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 167

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 167

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

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 168

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 168

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val His Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 169

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 169

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Tyr Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 170

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 170

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Lys Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 171

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 171

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 172

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 172

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

130	135	140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met		
145	150	155
Thr Met Lys Ile Arg Asn		
165		

<210> 173

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 173

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 174

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 174

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 175

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 175

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165
<210> 176
<211> 166
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 176
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Gln Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

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

130	135	140	
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met			
145	150	155	160
Thr Met Lys Ile Arg Asn			
165			

<210> 177

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 177

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

 $\langle 400 \rangle$

178

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 179

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 179

Ser Gly Ala Ala Phe Ser Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 180

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 180

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 181

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 182

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 183

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 184

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 184

Tyr Pro Gly Asp Gly Asp

1 5

<210> 185

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 185

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

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

85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Ala Ala Phe Ser Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 186

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 186

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 187

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 187

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 188

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 188

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 189

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 189

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Ala Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 190

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 190

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 191

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 191

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Ala Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 192

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 192

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Ala Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 193

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 193

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Ala Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 194

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 194

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

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

130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 195

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 195

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

20 25 30
 Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
 35 40 45
 Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
 50 55 60
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 196

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 196

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100	105	110	
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu			
115	120	125	
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys			
130	135	140	
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met			
145	150	155	160
Thr Met Lys Ile Arg Asn			
165			

<210> 197

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 197

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Ala Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 198

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 198

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 199

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 199

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Ala Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Ala Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 200

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 200

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Ile Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Asn Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Leu Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Ala Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 201

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 201

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 202

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 202

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Arg Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 203

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 203

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 204

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 204

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
 Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser His
 20 25 30
 Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 205

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 205

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 206

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 206

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Tyr Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 207

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 207

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Asn Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 208

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 208

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Ser Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 209

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 209

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

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

<210> 210

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 210

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 211

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 211

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg His Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 212

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 212

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Arg Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 213

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 213

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Lys Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 214

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 214

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Thr Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 215

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 215

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Ser Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 216

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 216

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 217

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 217

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165
<210> 218
<211> 166
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 218
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Glu Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 219

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 219

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Ser Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 220

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 220

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Thr Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 221

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 221

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 222

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 222

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Val Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 223

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 223

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Phe Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 224

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 224

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr Glu Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 225

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 225

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 226

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 226

Gly Ile Ile Pro Gly Ala Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 227

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 227

Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp

1 5 10

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 228

Gln Ser Thr Tyr Asp Ala Pro Trp Thr

1 5

<210> 229

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 229

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 230

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 230

Asp Ile Thr Tyr Ala Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 231

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 231

Ser Asn Ala Tyr Ala Trp Asp Asp Ala Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 232

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 232

Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 233

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 233

Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp

1 5 10

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 234

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 235

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 235

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 236

Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp Thr

1 5

<210> 237

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 237

Asp Ile Ser Tyr Ala Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 238

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 238

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 239

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 239

Ile Pro Gly Ala Ala Thr

1 5

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 240

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 241

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 241

Thr Tyr Ala Gly Gly Ser

1 5

<210> 242

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 242

Ser Asn Ala Tyr Ala Trp Asp Asp Ala Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 243

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 243

Ile Pro Gly Tyr Ala Thr

1 5

<210> 244

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 244

Ser Tyr Ala Gly Gly Ser

1 5

<210> 245

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 245

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 246

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 246

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 247

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 247

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asp Ile Thr Tyr Ala Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Asn Ala Tyr Ala Trp Asp Asp Ala Leu Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 248

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 248

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

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

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 249

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 249

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

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

100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 250
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 250
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

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

 Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 251
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 251
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Ala Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 252

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 252

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Gly Ala
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Thr Ala Pro Trp

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 253
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 253

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

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ala Ala Gly Ile Arg Leu Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 254
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 254

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

<210> 255

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Tyr Ala Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Asn Ala Tyr Ala Trp Asp Asp Ala Leu Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 256
 <211> 108
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 256
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro
 85 90 95
 Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 257
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic Construct

<400> 257

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

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

<210> 258

<211> 108

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 258

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

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

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro

85

90

95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 259

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = S, K, G, N, R, D, T, or G

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = Y, L, H, or F

<400> 259

Xaa Xaa Ala Ile Ser

1

5

<210> 260

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = G or H

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = I or F

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = I, N, or M

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = G, N, H, S, R, I, or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = A, N, H, S, T, F, or Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = A, D, or G

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = T, E, K, V, Q, or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = A or T

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = N or K

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = A or N

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa = Q or T

<400> 260

Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Gln Lys Phe Xaa

1 5 10 15

Gly

<210> 261

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = D or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, or F

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A, L, P, or Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = I or L

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = R, A, Q, or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = A or D

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = D, E, A, or S

<400> 261

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Phe Xaa Xaa

1 5 10

<210> 262

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223>

> Xaa = R or G

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = A or T

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = Q or E

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = E, N, T, S, A, K, D, G, R, or Q

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = Y or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = A or V

<400> 262

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Ile Xaa Gly Xaa Leu Asn

1 5 10

<210> 263

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = A or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = T, S, E, Q, or D

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = N, R, A, E, or H

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = Q or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = S or D

<400> 263

Gly Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa

1 5

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = S, N, D, Q, A, or E

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = T, I, or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = Y, L, or F

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = D, G, T, E, Q, A, or Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = A, T, R, S, K, or Y

<400> 264

Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Trp Thr

1 5

<210> 265

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = G, Y, S, or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = T, S, G, R, N, or H

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = S, T, R, H, Y, G, or P

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = S, K, G, N, R, D, T, or G

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = Y, L, H, or F

<400> 265

Gly Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 266

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = I, N, or M

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = G, N, H, S, R, I, or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = A, N, H, S, T, F, or Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = A, D, or G

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = T, E, K, V, Q, or A

<400> 266

Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 267

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = D or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, or F

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A, L, P, or Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = I or L

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = R, A, Q, or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = A or D

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = D, E, A, or S

<400> 267

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Phe Xaa Xaa

1

5

10

<210> 268

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = S, D, E, A, or Q

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A, G, or T

<400> 268

Xaa Tyr Xaa Met Ser

1 5

<210> 269

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = T, N, S, Q, E, H, R, or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = Y, W, F, or H

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = A, S, Q, E, or T

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = G or E, X5 is S or I

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = A or G

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 269

Asp Ile Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1	5	10	15
Gly			

<210> 270

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = S or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = N, H, A, D, L, Q, Y, or R

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A, N, S, or G

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = A, V, R, E, or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = D or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = D, N, Q, E, S, T, or L

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = L, F, or M,

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = I, Y, or V

<400> 270

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Trp Xaa Xaa Ala Xaa Asp Xaa

1

5

10

<210> 271

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = S, D, E, Q, S, or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = S, D, E, A, or Q

<400> 271

Gly Phe Thr Phe Xaa Xaa Tyr

1 5

<210> 272

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = T, N, S, Q, E, H, R or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = Y, W, F, or H

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A, S, Q, E, or T,

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = G or E

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = S or I

<400> 272

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa

1 5

<210> 273

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = S or A

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = N, H, A, D, L, Q, Y, or R

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A, N, S, or G

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223>

> Xaa = A, V, R, E, or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = D or S

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = D, N, Q, E, S, T, or L

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = L, F, or M

<220>

<221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = I, Y, or V

<400> 273

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Trp Xaa Xaa Ala Xaa Asp Xaa

1 5 10

<210> 274

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 274

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr Gln Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 275

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 275

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr Arg Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 276

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 276

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr Lys Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 277

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 277

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 278

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 278

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 279

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 279

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

1 5 10 15

Gly Gly Ile

<210> 280

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 280

Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp

1 5 10 15

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu

20 25 30

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35 40

<210> 281

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 281

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr Ser Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

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

145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 282

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 282

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

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

100 105 110

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

<210> 283

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 283

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

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 284

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 284

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 285

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 285

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 286

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 286

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 287

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 287

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

1 5 10 15

Ser Asp Ile

<210> 288

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 288

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

1 5 10 15

Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

20 25 30

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35 40

<210> 289

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 289

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 290

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 290

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 291

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 291

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 292

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 292

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 293

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 293

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 294

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 294

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 295

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 295

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 296

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 296

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 297

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 297

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr Val Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 298

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 298

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr Tyr Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 299

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 299

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Glu Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 300

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 300

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Arg Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 301

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 301

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 302

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 302

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Leu Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 303

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 303

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Leu Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 304

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 304

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Ile Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 305

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 305

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Phe Gln Ala

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

130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 306

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 306

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
 1 5 10 15
 Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
 Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
 35 40 45
 Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
 50 55 60
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Arg Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 307

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 307

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Glu Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100	105	110	
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu			
115	120	125	
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys			
130	135	140	
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met			
145	150	155	160
Thr Met Lys Ile Arg Asn			
165			

<210> 308

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 308

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 309

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 309

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Ile Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 310

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 310

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 311

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 311

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Ala Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 312

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 312

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Leu Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Ala Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 313

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 313

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Leu Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 314

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 314

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 315

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 315

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 316

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 316

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165
<210> 317
<211> 166
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 317
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

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

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 318

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 318

Ser	Pro	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Ser	Glu	Asn	Ser	Cys	Thr	His	Phe	Pro
1				5					10					15	
Gly	Asn	Leu	Pro	Asn	Met	Leu	Ala	Asp	Leu	Ala	Asp	Ala	Phe	Ser	Arg

	20						25						30						
Val	Lys	Thr	Phe	Phe	Gln	Met	Lys	Asp	Gln	Leu	Asp	Asn	Leu	Leu	Leu				
	35						40						45						
Lys	Glu	Ser	Leu	Leu	Glu	Asp	Phe	Lys	Gly	Tyr	Leu	Gly	Cys	Gln	Ala				
	50						55						60						
Leu	Ser	Glu	Met	Ile	Gln	Phe	Tyr	Leu	Glu	Glu	Val	Met	Pro	Gln	Ala				
	65						70						75						80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 319

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 319

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Arg Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 320

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 320

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Lys Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 321

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 321

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Asn Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 322

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 322

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Phe Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 323

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 323

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Pro Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 324

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 324

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Glu Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 325

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 325

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Ser Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 326

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 326

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Gly Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 327

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 327

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 328

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 328

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Gly Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 329

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 329

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Thr Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 330

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 330

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asn Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 331

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 331

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100	105	110	
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu			
115	120	125	
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys			
130	135	140	
Ala Met Ser Pro Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met			
145	150	155	160
Thr Met Lys Ile Arg Asn			
165			

<210> 332

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 332

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

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

<210> 333

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 333

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Ser Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 334

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 334

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gly Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 335

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 335

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Thr Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 336

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 336

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val His Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 337

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 337

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Tyr Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 338

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 338

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu His Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 339

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 339

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Gln Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 340

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 340

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Pro Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 341

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 341

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Gln Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 342

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 342

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Ser Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 343

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 343

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100	105	110	
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu			
115	120	125	
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys			
130	135	140	
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Gly Ala Tyr Met			
145	150	155	160
Thr Met Lys Ile Arg Asn			
165			

<210> 344

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 344

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

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

<210> 345

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 345

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 346

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 346

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Tyr Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 347

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 347

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Val Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 348

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 348

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 349

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 349

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Glu Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 350

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 350

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Ser Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 351

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 351

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Gly Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 352

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 352

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Thr Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 353

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 353

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

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

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile His Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 354

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 354

Ser	Pro	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Ser	Glu	Asn	Ser	Cys	Thr	His	Phe	Pro
1				5					10					15	
Gly	Asn	Leu	Pro	Asn	Met	Leu	Arg	Asp	Leu	Arg	Asp	Ala	Phe	Ser	Arg

				20				25				30							
Val	Lys	Thr	Phe	Phe	Gln	Met	Lys	Asp	Gln	Leu	Asp	Asn	Leu	Leu	Leu				
				35				40				45							
Lys	Glu	Ser	Leu	Leu	Glu	Asp	Phe	Lys	Gly	Tyr	Leu	Gly	Cys	Gln	Ala				
				50				55				60							
Leu	Ser	Glu	Met	Ile	Gln	Phe	Tyr	Leu	Glu	Glu	Val	Met	Pro	Gln	Ala				
				65				70				75				80			

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Tyr Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 355

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 355

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 356

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 356

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 357

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 357

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Leu Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 358

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 358

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Ala Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 359

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 359

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Leu Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 360

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 360

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Gly Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 361

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 361

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Thr Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 362

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 362

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Tyr Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 363

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 363

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Ile Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 364

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 364

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Val Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 365

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 365

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Leu Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

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

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 366

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 366

Ser	Pro	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Ser	Glu	Asn	Ser	Cys	Thr	His	Phe	Pro
1				5					10					15	
Gly	Asn	Leu	Pro	Asn	Met	Leu	Arg	Asp	Leu	Arg	Asp	Ala	Phe	Ser	Arg

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

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 367

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 367

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Gln Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100	105	110	
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu			
115	120	125	
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys			
130	135	140	
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met			
145	150	155	160
Thr Met Lys Ile Arg Asn			
165			

<210> 368

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 368

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

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

<210> 369

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 369

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 370

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 370

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe His Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 371

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 371

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Tyr Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 372

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 372

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Ile Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 373

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 373

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Val Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 374

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 374

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Leu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 375

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 375

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 376

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 376

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

Val Lys Thr Phe Phe Lys Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 377

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 377

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Asn Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 378

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 378

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Phe Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 379

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 379

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asn Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100	105	110	
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu			
115	120	125	
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys			
130	135	140	
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met			
145	150	155	160
Thr Met Lys Ile Arg Asn			
165			

<210> 380

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 380

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

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

<210> 381

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 381

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Ile Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 382

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 382

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Val Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 383

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 383

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Leu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 384

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 384

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Arg Ala Tyr Met
145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 385

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 385

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Lys Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 386

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(9), (10)..(13), (14)..(17), (18)..(21), (22)..(25),
(26)..(29), (30)..(33), (34)..(37), (38)..(41), (42)..(45), (46)..(49)

<223> Can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 50, 51, 52

<223> Can be present or absent

<400> 386

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Ser Gly Gly Gly

50

<210> 387

<211> 64

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(11), (12)..(16), (17)..(21), (22)..(26), (27)..(31),
(32)..(36), (37)..(41), (42)..(46), (47)..(51), (52)..(56), (57)..(61)

<223> Can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 62, 63, 64

<223> Can be present or absent

<400> 387

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
50 55 60

<210> 388

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221>

VARIANT

<222> (8)..(13), (14)..(19), (20)..(25), (26)..(31), (32)..(37),
(38)..(43), (44)..(49), (50)..(55), (56)..(61), (62)..(67), (68)..(73)

<223> Can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 74, 75, 76

<223> Can be present or absent

<400> 388

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
50 55 60
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
65 70 75
<210> 389
<211> 166
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 389
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Asn Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 390

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 390

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Phe Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 391

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 391

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Asp Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 392

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 392

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Pro Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 393

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 393

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 394

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 394

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Pro Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 395

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 395

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Leu Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 396

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 396

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

50 55 60
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140

Ala Met Ser Arg Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 397

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 397

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Lys Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 398

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 398

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

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

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Asn Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165
<210> 399
<211> 166
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 399
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Phe Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 400

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 400

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Asp Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 401

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 401

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Pro Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 402

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 402

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 403

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 403

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Ser Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 404

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 404

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Glu Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 405

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 405

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

35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

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

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165

<210> 406

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 406

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Val Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

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

145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 407

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 407

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

35 40 45
 Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
 50 55 60
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Pro Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 408

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 408

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Ala Asn Leu Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 409

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 409

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Ser Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 410

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 410

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asp Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 411

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 411

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Thr Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 412

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 412

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Lys Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 413

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 413

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Val Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 414

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 414

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Glu Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 415

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 415

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Ala
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Ala Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 416

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 416

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Gly Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 417

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 417

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Ala Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 418

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 418

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Ile Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 419

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 419

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100	105	110	
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu			
115	120	125	
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys			
130	135	140	
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Ala Ala Tyr Met			
145	150	155	160
Thr Met Lys Ile Arg Asn			
165			

<210> 420

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 420

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

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

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Phe Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 421

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 421

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Ala Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Val Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145

150

155

160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 422

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 422

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1

5

10

15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20

25

30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65

70

75

80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85

90

95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu

100

105

110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115

120

125

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

130

135

140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 423

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 423

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 424

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 424

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Leu Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 425

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 425

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Ala Asp Leu Ala Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

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

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 426

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 426

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

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

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 427

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 427

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Ala Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 165

<210> 428

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 428

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

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Ile Ser Leu Gly Glu
85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Ala Cys His Arg Phe Leu
100 105 110
Pro Cys Glu Asn Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Lys Ala Val Glu
115 120 125
Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
130 135 140
Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met
145 150 155 160
Thr Met Lys Ile Arg Asn
165