(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0005907
(43) 공개일자 2023년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2851 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7041317
(22) 출원일자(국제) 2021년05월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/030466
(87) 국제공개번호 WO 2021/222894
국제공개일자 2021년11월04일
(30) 우선권주장
63/018,952 2020년05월01일 미국(US)

(71) 출원인
볼트 바이오테라퓨틱스 인코퍼레이티드
미국 캘리포니아 94063 레드우드 시티 체사피크 드라이브 900
(72) 발명자
애커만 셸리 에린
미국 캘리포니아 94063 레드우드 시티 체사피크 드라이브 900 볼트 바이오테라퓨틱스 인코퍼레이티드
도넌 데이빗
미국 캘리포니아 94063 레드우드 시티 체사피크 드라이브 900 볼트 바이오테라퓨틱스 인코퍼레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

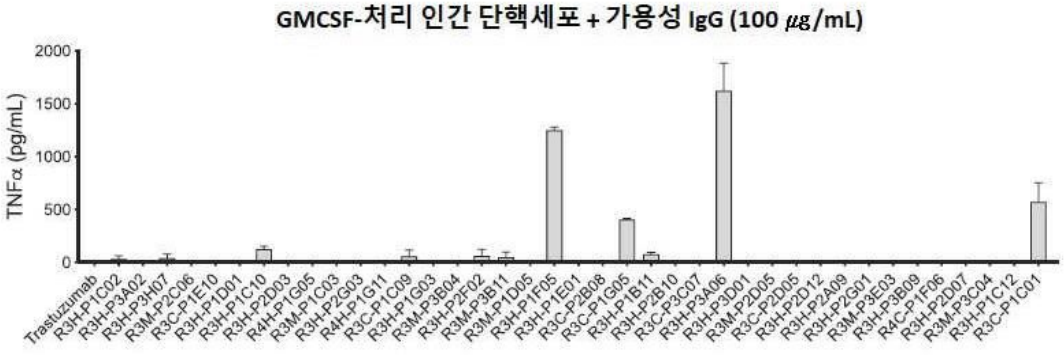
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **항-DECTIN-2 항체**

(57) 요 약

본 발명은 Dectin-2 (dendritic cell-associated C-type lectin 2) 결합제, 본 발명의 결합제를 포함하는 핵산, 본 발명의 핵산을 포함하는 벡터 및 세포, 및 그의 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 결합제를 제공하는 방법, 포유동물에서 질병, 장애 또는 질환을 치료하는 방법, 및 항원 제시 세포를 자극하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/41 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
(72) 발명자
헤닝 카를라 에이.
미국 캘리포니아 94063 레드우드 시티 체사피크 드라이브 900 볼트 바이오테라퓨틱스 인코퍼레이티드
켄켈 저스틴 에이.
미국 캘리포니아 94063 레드우드 시티 체사피크 드라이브 900 볼트 바이오테라퓨틱스 인코퍼레이티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하는 Dectin-2 결합제로서,

상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호 1 내지 30 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열번호 31 내지 64 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2(HCDR2), 및 서열번호 65 내지 103 또는 323 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하거나; 또는

상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호 104 내지 125 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열번호 126 내지 148 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2(LCDR2), 및 서열번호 149 내지 181 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함하는 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 2

서열번호 243 내지 282 또는 324 중 어느 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR; 및 서열번호 283 내지 322 중 어느 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 영역 또는 적어도 그의 CDR을 포함하는, Dectin-2 결합제.

청구항 3

서열번호 243 내지 282 또는 324 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드, 및 서열번호 284 내지 322 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 불변 영역 폴리펩티드를 포함하는, Dectin-2 결합제.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 표 1의 Dectin-2 결합제의 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드, 또는 적어도 그의 CDR을 포함하는 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합제는 항체, 항체 접합체, 또는 그의 항원-결합 단편인 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 결합제는 $F(ab')_2$, Fab', Fab, Fv, scFv, dsFv, dAb 및 단쇄 결합 폴리펩티드로부터 선택된 항체 단편인 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 결합제는 항체인 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 8

청구항 5 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE 항체인 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 9

청구항 5 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 IgG 항체인 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 IgG 항체는 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 조절된 결합을 초래하는 Fc 영역의 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 11

청구항 7 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체 의존성 세포 매개 식세포작용(ADCP), 또는 보체 의존성 세포독성(CDC)을 나타내는 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합제는 다중특이성 또는 이중특이성 항체, 키메라 항원 수용체(CAR), 키메라 T 세포 수용체, 이중특이성 T-세포 인게이저(engager), 다가 항체, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), 헥사바디(hexabody), bis-scFV 단편, Fab 이량체 또는 Fab 삼량체이거나 또는 그의 부분인 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제의 중쇄 면역글로불린 폴리펩티드를 코딩하는 핵산.

청구항 14

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제의 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드를 코딩하는 핵산.

청구항 15

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제의 중쇄 면역글로불린 폴리펩티드 및 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드를 코딩하는 핵산.

청구항 16

청구항 13 내지 15 중 어느 한 항의 핵산 서열을 포함하는 벡터.

청구항 17

청구항 13 내지 15 중 어느 한 항의 핵산을, 선택적으로 벡터에, 포함하는 단리된 세포.

청구항 18

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제를 제공하는 방법으로서, 상기 방법은 그의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드를 코딩하는 하나 이상의 핵산을 세포에서 인 비트로 발현시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제 또는 선택적으로 벡터중, 청구항 13 내지 15 중 어느 한 항의 핵산, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 20

Dectin-2 억제 또는 결합에 반응성인 포유동물에서 질병, 장애, 또는 질환의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한, 청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제 또는 그를 포함하는 접합체, 또는 청구항 19의 조성물.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 질병, 장애 또는 질환이 암인 것인 Dectin-2 결합제 또는 조성물.

청구항 22

포유동물에서 면역 반응을 증진하기 위한 약제로서 사용하기 위한, 청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제 또는 청구항 19의 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 면역 반응이 항종양 면역 반응인 것인 Dectin-2 결합제.

청구항 24

Dectin-2 결합 또는 억제에 반응성인 포유동물에서 질병, 장애 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제 또는 그를 포함하는 접합체, 또는 청구항 19의 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 상기 질병, 장애 또는 질환은 암인 것인 방법.

청구항 26

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제를 발현하는 하이브리도마 또는 세포주.

청구항 27

항원 제시 세포(APC)를 자극하는 방법으로서, 상기 방법은 APC를 상기 APC에서 Dectin-2 신호전달을 증진시키기에 충분한 용량으로, 충분한 기간 동안 청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제와 접촉시켜, 자극된 APC를 생성하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 APC가 골수계 세포인 것인 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 골수계 세포가 단핵세포, 대식세포 또는 수지상 세포인 것인 방법.

청구항 30

청구항 27 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자극된 APC가 적어도 하나의 전염증성 사이토카인을 생성하고 및/또는 Dectin-2 결합제에 의해 접촉되지 않은 APC와 비교하여 증가된 식세포 작용을 나타내는 것인 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 적어도 하나의 전염증성 사이토카인은 TNFα, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-23p19, IFNɣ, IL-12p40, 및 IL-12p40으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자극된 APC를 암 항원과 접촉시켜 항원-접촉된 APC를 생성하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 33

청구항 28 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암 항원은 암세포 용해물에 존재하거나 또는 암세포의 일부인 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 선 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 5월 1일자로 출원된 미국 임시특허출원 제63/018,952호에 대한 이익을 주장하고, 이에 의해 그 전체 내용이 참조에 의해 본원에 포함된다.

[0003] 전자적으로 제출된 자료의 참조에 의한 포함

[0004] 본원과 동시에 제출되고 하기와 같이 식별된 컴퓨터-판독 가능한 뉴클레오티드/아미노산 서열 목록은 참조에 의해 그 전체로 본원에 포함된다: 2021년 4월 30일에 생성된 "753797_ST25.txt"로 명명된 222,025 바이트 ASCII (텍스트) 파일.

배 경 기 술

[0005] Dectin-2(dentritic cell-associated C-type lectin 2, CLEC6A, CLEC4N, CLECSF10)는 C형 렉틴 수용체의 패밀리에 속한다. Dectin-2는 일반적으로 진균 세포 표면에서 발견되는 만난(mannan)과 같은 탄수화물 리간드에 결합하여 항진균 면역에 주로 역할을 하는 것으로 생각된다. Dectin-2는 단핵세포, 대식세포 및 수지상 세포를 포함한, 골수 계통의 세포에 의해 주로 발현된다. Dectin-2 경로의 활성화는 이러한 세포에서 NF-κB 경로의 활성화 및 전염증성 사이토카인의 후속 생산, 및 증가된 식세포 활성을 포함한, 전염증성 면역 반응을 유발할 수 있다. 종양 미세환경에서 Dectin-2를 발현하는 골수 세포에서 Dectin-2 활성화에 의해 유도되는 전염증성 면역 반응은 궁극적으로 항종양 면역 반응으로 이어질 수 있다. 따라서, Dectin-2 아고니스트로 작용하는 것을 포함하여 Dectin-2에 결합하는 물질은 암 치료에 유용할 수 있다.

[0006] 대부분의 암 환자가 궁극적으로 표준 치료 요법에 실패한다는 점을 감안할 때 암을 예방하고 치료하는 추가적인 방법에 대한 요구가 여전히 존재한다. Dectin-2 신호전달 경로를 작동시키기 위해 작용하는 것을 포함한, Dectin-2 결합제가 이러한 요구를 해소하기 위해 이용될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 발명의 요약

[0008] 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하는 Dectin-2 결합제가 본원에서 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 서열번호 243-282 또는 324 중 어느 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR을 포함하고; 및 서열번호 283-322 중 어느 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 영역 또는 적어도 그의 CDR을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 서열번호 243-282 또는 324 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드, 및 서열번호 283-322 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 영역을 포함한다. Dectin-2 결합제의 또 다른 구체예에서, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호 1 내지 30 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열번호 31 내지 64 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2(HCDR2), 및 서열번호 65 내지 103 또는 323 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호 104 내지 125 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열번호 126 내지 148 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2(LCDR2), 및 서열번호 149 내지 181 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함한다. 추가 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 서열번호 328 내지 345 중 어느 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 폴리펩티드, 및 서열번호 325 내지 327 중 어느 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 서열번호 328-345 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 및 서열번호 325-327 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함한다. 또한, Dectin-2 결합제, 또는 그의 개별적인 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산; 상기 핵산을 포함하는 벡터 및 세포; 및 상기 결합제 또는 핵산을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0009] 또한, 본원에 기재된 바와 같은 결합제를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 결합제의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 코딩하는 하나 이상의 핵산을 세포에서 발현시키는 것을 포함하는 것인 방법이 제공된다.

[0010] 또한, Dectin-2 활성화 또는 억제에 반응성인 포유동물에서 질병, 장애 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 본원에 기재된 결합제, 또는 그의 접합체를 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법이 제공된다.

[0011] 또한, 항원 제시 세포(APC)를 자극하는 방법으로서, 상기 방법은 APC를 상기 APC에서 Dectin-2 신호전달을 증진시키기에 충분한 용량 및 기간 동안 청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 Dectin-2 결합제와 접촉시켜, 자극된 APC를 생성하는 단계를 포함하는 것인 방법이 제공된다.

[0012] 본 발명의 추가적인 양태 및 구체예는 하기의 상세한 설명에서 제공되는 바와 같다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하는 Dectin-2 결합제를 제공한다. Dectin-2 결합제는 Dectin-2에 특이적으로 결합하고, 예를 들어 Dectin-2 발현 세포에서 하나 이상의 Dectin-2 연관 경로를 활성화(유도)하기 위해 Dectin-2 발현 세포를 표적화할 수 있다.

[0014] 일부 구체예에서, Dectin-2 결합제는 Dectin-2에 대한 그의 천연 리간드 중 하나 이상의 결합을 실질적으로 억제하거나 방해하지 않으면서 수용체인 Dectin-2에 결합한다. 일부 구체예에서, Dectin-2 결합제는 Dectin-2에 효능적으로(agonistically) 결합하여 Dectin-2 발현 세포에서 (예를 들어, 치료 목적을 위해) Dectin-2 신호전달을 완전히 또는 부분적으로 활성화시킨다. 일부 구체예에서, Dectin-2 결합제는 Dectin-2를 단량체로서 결합한다. 일부 구체예에서, Dectin-2 결합제는 Dectin-2를 동종이량체로서, 또는 Dectin-3과 같은 다른 단백질과의 이종이량체로서 결합한다. Dectin-2 결합제가 동종이량체 또는 이종이량체(예를 들어, Dectin-2/Dectin-3 이종이량체)로서 Dectin-2에 결합하는 경우,상기 결합제는 동종이량체 또는 이종이량체의 형성 전에 Dectin-2에 결합할 수 있거나, 다른 구체예에서, Dectin-2 결합제는 Dectin-2가 동종이량체 또는 이종이량체를 형성한 후에 Dectin-2에 결합한다.

[0015] 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 인간 Dectin-2, 예를 들면, 서열번호 346 (MMQEQQPQSTEKRGWLSLRLWSVAGISIALLSACFIVSCVVTYHFTYGETGKRLSELHSYHSSLTCFSEGTKVPAWGCCPASWKSFGSSCYFISSEEKVWSKSEQNCVEMGAHLVVFNTEAEQNFIVQQLNESFSYFLGLSDPQGNNNWQWIDKTPYEKNVRFWHLGEPNHSAEQCASIVFWKPTGWGWNDVICETRRNSICEMNKIYL)을 포함하는 단백질에 결합한다. 그러나, 임의의 Dectin-2 동족체(homolog) 또는 직렬상동체(paralog)에 결합하는 결합제도 포함된다. 일부 구체예에서, Dectin-2 단백질은 서열번호 346에 대해 적어도 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 결합제는 인간 및/또는 마우스 Dectin-2에 결합한다.

[0016] 본원에서 기재된 핵산 또는 아미노산 서열 "동일성(identity)"은 목적 핵산 또는 아미노산 서열을 기준(reference) 핵산 또는 아미노산 서열과 비교하는 것에 의해 결정될 수 있다. 퍼센트 동일성(percent identity)은 가장 긴 서열의 길이(즉, 목적 서열 또는 참조 서열의 길이 중 더 긴 것)로 나뉜, 최적으로 정렬된 서열과 기준 서열 간에 같은(즉, 동일한) 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기의 갯수이다. 이용 가능한 소프트웨어 프로그램을 이용하여 서열의 정렬 및 퍼센트 동일성의 계산을 수행할 수 있다. 이러한 프로그램의 예는 CLUSTAL-W, T-Coffee 및 ALIGN(핵산 및 아미노산 서열 정렬용), BLAST 프로그램(예: BLAST 2.1, BL2SEQ, BLASTp, BLASTn 등) 및 FASTA 프로그램(예: FASTA3x, FASTM 및 SSEARCH)(서열 정렬 및 서열 유사성 검색용)을 포함한다. 서열 정렬 알고리즘은 또한 예를 들어, Altschul et al., *J. Molecular Biol.*, 215(3): 403-410 (1990), Beigert et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *106*(10): 3770-3775 (2009), Durbin et al., eds., *Biological Sequence Analysis: Probalistic Models of Proteins and Nucleic Acids*, Cambridge University Press, Cambridge, UK (2009), Soding, *Bioinformatics*, 21(7): 951-960 (2005), Altschul et al., *Nucleic Acids Res.*, 25(17): 3389-3402 (1997), and Gusfield, *Algorithms on Strings, Trees and Sequences*, Cambridge University Press, Cambridge UK (1997))에 개시된다. 서열의 퍼센트 동일성(%)은 또한 예를 들어, 100 x [(동일한 위치)/min(TG_A, TG_B)]로 계산될 수 있고, 식 중에서, TG_A 및 TG_B는 TG_A 및 TG_B를 최소화하는 정렬에서 펩티드 서열 A 및 B의 잔기의 갯수와 내부 갭 위치의 합이다. 예를 들어, Russell et al., J. *Mol Biol.*, 244: 332-350(1994) 참조.

[0017] 상기 결합제는 함께 항원 결합 부위를 형성하는 Ig 중쇄 및 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함한다. 중쇄 및 경쇄 가변 영역 각각은 프레임워크 영역에 의해 연결된 3개의 상보성 결정 영역(CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 폴리펩티드이다. 상기 결합제는 Ig 중쇄 및 경쇄를 포함하는 당업계에 공지된 다양한 타입의 결합제 중 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 결합제는 항체, 항원-결합 항체 "단편", 또는 T-세포 수용체일 수 있다.

[0018] 일부 구체예에서, 상기 결합제는 Ig 중쇄 및 경쇄 가변 도메인뿐만 아니라 Fc (fragment crystallizable) 도메인을 포함하는 항원 결합 도메인을 포함하는 전체(또는 완전한) 항체이다. 예시적인 항체 구조는 2쌍의 폴리펩티드 사슬로 구성된 사량체이며, 각 쌍은 일반적으로 이황화 결합으로 연결된 하나의 "경쇄"(더 작은 사슬, 예를 들면, 약 25 kDa) 및 하나의 "중쇄"(더 큰 사슬, 예를 들면, 약 50-70 kDa)를 갖는다. 각 사슬은 면역글로불린 도메인으로 지칭되는, 구조적 도메인으로 구성된다. 이러한 도메인은 크기 및 기능에 따라 상이한 카테고리, 예를 들어 경쇄 및 중쇄 상의 가변 도메인 또는 영역(각각, VL 및 VH) 및 경쇄 및 중쇄 상의 불변 도메인 또는 영역(각각, CL 및 CH)으로 분류된다. 각 사슬의 N-말단은 주로 항원 인식을 담당하는 파라토프 (paratope), 즉

항원 결합 도메인으로 지칭되는, 일반적으로 약 100 내지 110개 이상의 아미노산(그러나 이에 제한되지 않음)의 가변 영역을 정의한다. 경쇄는 카파(kappa) 또는 람다(lamda)로 분류된다. 중쇄는 감마(gamma), 뮤(mu), 알파(alpha), 델타(delta) 또는 입실론(epsilon)으로 분류되며, 이는 결국 면역글로불린 클래스, IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE를 각각 정의한다. 상기 클래스는 다시 서브클래스(subclass)로 나뉠 수 있다. 예를 들어, 인간에서 혈청에 존재하는 양의 순서로 명명된, 4개의 IgG 하위 클래스(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)가 있다(즉, IgG1이 가장 풍부함).

[0019] 일부 구체예에서, 상기 결합제는 항원-결합 항체 "단편"이고, 이는 단독으로 또는 함께 항원-결합 구조체(construct)를 구성하는 다른 성분과 함께, 항체의 적어도 하나의 항원-결합 영역을 포함하는 구조체이다. 항체 "단편"의 다수의 상이한 타입이 당해 분야에서 알려져 있고, 예를 들면, (i) V_L, V_H, C_L, 및 CH_1 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편, (ii) 힌지 영역에서 이황화 브릿지(bridge)에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편, (iii) 항체의 단일 암(arm)의 V_L 및 V_H 도메인으로 구성된 Fv 단편, (iv) 온화한 환원 조건을 이용한 $F(ab')_2$ 단편의 이황화 브릿지의 분해로부터 생성되는 Fab' 단편, (v) 이황화-안정화 Fv 단편 (dsFv), 및 (vi) Fv 단편의 2개의 도메인(즉, V_L 및 V_H)이 단일 폴리펩티드 사슬로 합성될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 연결된, Fv 단편의 2개의 도메인으로 구성된 1가 분자인 단쇄 Fv (scFv)를 포함한다.

[0020] 항체 또는 항체 단편은 더 큰 구조체의 일부, 예를 들어, 항체 단편의 추가 영역으로의 접합체 또는 융합 구조체일 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 상기 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같은 Fc 영역에 융합될 수 있다. 다른 구체예에서, 항체 단편(예를 들어, Fab 또는 scFv)은 예를 들어 막관통(transmembrane) 도메인 및 선택적인 신호전달 도메인(optional signalling domain)에 (선택적으로, 개재(intervening) 링커 또는 "줄기(stalk)"(예를 들면, 힌지 영역)을 이용하여) 융합하는 것에 의해 키메라 항원 수용체 또는 키메라 T-세포 수용체의 일부일 수 있다. 예를 들어, 상기 항체 단편은 t-세포 수용체의 감마 및/또는 델타 사슬에 융합되어 Dectin-2에 결합하는 T-세포 수용체 유사 구조체(T-cell receptor like construct)를 제공할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 항체 단편은 CD1 또는 CD3 결합 도메인 및 링커를 포함하는 이중특이성 T-세포 인게이저(bispecific T-cell engager)(BiTE)의 일부이다.

[0021] 상기 항체 또는 항원-결합 항체 단편은 Dectin-2에 대해 단일특이성일 수 있거나, 또는 이중특이성 또는 다중특이성일 수 있다. 예를 들어, 2가 또는 다가 항체 또는 항체 단편에서, 결합 도메인은 상이할 수 있고, 각각의 결합 도메인은 동일한 항원의 상이한 에피토프를 표적화하거나 상이한 항원을 표적화할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 이중특이성 또는 다중특이성이고, 적어도 하나의 결합 도메인은 Dectin-2에 특이적으로 결합하고, 적어도 하나의 결합 도메인은 종양 표적화 단백질에 특이적으로 결합한다. 종양 표적화 단백질의 예는 5T4, ABL, ABCF1, ACVR1, ACVR1B, ACVR2, ACVR2B, ACVRL1, ADORA2A, 아그레칸(Aggrecan), AGR2, AICDA, AIF1, AIGI, AKAP1, AKAP2, AMH, AMHR2, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL3, ANGPTL4, ANPEP, APC, APOC1, AR, 아로마타아제(aromatase), ATX, AX1, AZGP1(zinc-a-glycoprotein), B7.1, B7.2, B7-H1, BAD, BAFF, BAG1, BAI1, BCR, BCL2, BCL6, BDNF, BLNK, BLR1(MDR15), BIyS, BMP1, BMP2, BMP3B(GDFIO), BMP4, BMP6, BMP8, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, BPAG1(플렉틴), BRCA1, C19orf1O(IL27w), C3, C4A, C5, C5R1, CANT1, CAPRIN-1, CASP1, CASP4, CAV1, CCBP2 (D6/JAB61), CCL1 (1-309), CCLI1(에오탁신), CCL13 (MCP-4), CCL15 (MIP-Id), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19 (MIP-3b), CCL2 (MCP-1), MCAF, CCL20 (MIP-3a), CCL21 (MEP-2), SLC, 엑소더스-2(exodus-2), CCL22(MDC/STC-I), CCL23 (MPIF-I), CCL24 (MPIF-2/에오탁신-2), CCL25(TECK), CCL26(에오탁신-3), CCL27 (CTACK/ILC), CCL28, CCL3 (MIP-Ia), CCL4 (MIPIb), CCL5(RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (mcp-2), CCNA1, CCNA2, CCND1, CCNE1, CCNE2, CCR1 (CKR1/HM145), CCR2 (mcp-IRB/RA), CCR3 (CKR3/CMKBR3), CCR4, CCR5(CMKBR5/ChemR13), CCR6 (CMKBR6/CKR-L3/STRL22/DRY6), CCR7 (CKR7/EBI1), CCR8 (CMKBR8/TERI/CKR-L1), CCR9 (GPR-9-6), CCRL1 (VSHK1), CCRL2 (L-CCR), CD164, CD19, CDIC, CD2, CD20, CD21, CD200, CD-22, CD24, CD27, CD28, CD3, CD33, CD35, CD37, CD38, CD3E, CD3G, CD3Z, CD4, CD38, CD40, CD40L, CD44, CD45RB, CD47, CD52, CD69, CD72, CD74, CD79A, CD79B, CD8, CD80, CD81, CD83, CD86, CD137, CD152, CD274, CDH1(Ecadherin), CDH1O, CDH12, CDH13, CDH18, CDH19, CDH2O, CDH5, CDH7, CDH8, CDH9, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK9, CDKN1A (p21Wap1/Cip1), CDKN1B (p27Kip1), CDKN1C, CDKN2A (p16INK4a), CDKN2B, CDKN2C, CDKN3, CEBPB, CERI, CHGA, CHGB, 키티나아제(Chitinase), CHST1O, CKLFSF2, CKLFSF3, CKLFSF4, CKLFSF5, CKLFSF6, CKLFSF7, CKLFSF8, CLDN3, CLDN7(claudin-7), CLN3, CLU(clusterin), CMKLR1, CMKOR1 (RDC1), CNR1, COL18A1, COLIA1, COL4A3, COL6A1, CR2, Cripto, CRP, CSF1

(M-CSF), CSF2 (GM-CSF), CSF3 (GCSF), CTL8, CTNNB1 (b-catenin), CTSB (cathepsin B), CX3CL1 (SCYD1), CX3CR1 (V28), CXCL1 (GRO1), CXCL10 (IP-IO), CXCLI1 (1-TAC/IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL16, CXCL2 (GRO2), CXCL3 (GRO3), CXCL5 (ENA-78/LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9 (MIG), CXCR3 (GPR9/CKR-L2), CXCR4, CXCR6 (TYMSTR/STRL33/Bonzo), CYB5, CYC1, CYSLTR1, DAB2IP, DES, DKFZp451J0118, DNCL1, DPP4, E2F1, Engel, Edge, Fennel, EFNA3, EFNB2, EGF, EGFR, ELAC2, ENG, Enola, ENO2, ENO3, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHA9, EPHA10, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB5, EPHB6, EPHRIN-A1, EPHRIN-A2, EPHRINA3, EPHRIN-A4, EPHRIN-A5, EPHRIN-A6, EPHRIN-B1, EPHRIN-B2, EPHRIN-B3, EPHB4, EPG, ERBB2 (Her-2), EREG, ERK8, 에스트로겐 수용체, Earl, ESR2, F3 (TF), FADD, 파르네실 트랜스퍼라제, FasL, FASNf, FCER1A, FCER2, FCGR3A, FGF, FGF1 (aFGF), FGF10, FGF1 1, FGF12, FGF12B, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF2 (bFGF), FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3 (int-2), FGF4 (HST), FGF5, FGF6 (HST-2), FGF7 (KGF), FGF8, FGF9, FGFR3, FIGF (VEGFD), FIL1(EPSILON), FBL1 (ZETA), FLJ12584, FLJ25530, FLRT1 (fibronectin), FLT1, FLT-3, FOS, FOSL1(FRA-1), FY (DARC), GABRP (GABAa), GAGEB1, GAGEC1, GALNAC4S-6ST, GATA3, GD2, GDF5, GFI1, GGT1, GM-CSF, GNAS1, GNRH1, GPR2 (CCR10), GPR31, GPR44, GPR81 (FKSG80), GRCC10 (C10), GRP, GSN (Gelsolin), GSTP1, HAVCR2, HDAC, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, Hedgehog, HGF, HIF1A, HIP1, 히스타민 및 히스타민 수용체, HLA-A, HLA-DRA, HLA-E, HM74, HMOXI, HSP90, HUMCYT2A, ICEBERG, ICOSL, ID2, IFN-a, IFNA1, IFNA2, IFNA4, IFNA5, EFNA6, BFNA7, IFNB1, IFN감마, IFNW1, IGBP1, IGF1, IGFIR, IGF2, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP6, DL-1, ILIO, ILIORA, ILIORB, IL-1, IL1R1 (CD121a), IL1R2(CD121b), IL-IRA, IL-2, IL2RA (CD25), IL2RB(CD122), IL2RG(CD132), IL-4, IL-4R(CD123), IL-5, IL5RA(CD125), IL3RB(CD131), IL-6, IL6RA, (CD126), IR6RB(CD130), IL-7, IL7RA(CD127), IL-8, CXCR1 (IL8RA), CXCR2, (IL8RB/CD128), IL-9, IL9R(CD129), IL-10, IL10RA(CD210), IL10RB(CDW210B), IL-11, IL11RA, IL-12, IL-12A, IL-12B, IL-12RB1, IL-12RB2, IL-13, IL13RA1, IL13RA2, IL14, IL15, IL15RA, IL16, IL17, IL17A, IL17B, IL17C, IL17R, IL18, IL18BP, IL18R1, IL18RAP, IL19, ILIA, ILIB, ILIF10, ILIF5, IL1F6, ILIF7, IL1F8, DL1F9, ILIHYI, ILIR1, IL1R2, ILIRAP, ILIRAPLI, ILIRAPL2, ILIRL1, IL1RL2, ILIRN, IL2, IL20, IL20RA, IL21R, IL22, IL22R, IL22RA2, IL23, DL24, IL25, IL26, IL27, IL28A, IL28B, IL29, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL3, IL30, IL3RA, IL4, 1L4, IL6ST (당단백질 130), ILK, INHA, INHBA, INSL3, INSL4, IRAK1, IRAK2, ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA6 (α6 integrin), ITGAV, ITGB3, ITGB4 (β4 integrin), JAG1, JAK1, JAK3, JTB, JUN, K6HF, KAI1, KDR, KITLG, KLF5 (GC Box BP), KLF6, KLK10, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK9, KRT1, KRT19 (Keratin 19), KRT2A, KRTHB6(hair-specific type II keratin), LAMA5, LEP (leptin), Lingo-p75, Lingo-Troy, LPS, LTA (TNF-b), LTB, LTB4R (GPR16), LTB4R2, LTBR, MACMARCKS, MAG or OMgp, MAP2K7 (c-Jun), MCP-1, MDK, MIB1, 미드카인(midkine), MIF, MISRII, MJP-2, MK, MKI67 (Ki-67), MMP2, MMP9, MS4A1, MSMB, MT3 (metallothionectin-UI), mTOR, MTSS1, MUC1 (mucin), MYC, MYD88, NCK2, 뉴로칸(neurocan), NFKBI, NFKB2, NGFB (NGF), NGFR, NgR-Lingo, NgRNogo66, (Nogo), NgR-p75, NgR-Troy, NMEI (NM23A), NOTCH, NOTCH1, NOX5, NPPB, NROB1, NROB2, NRID1, NR1D2, NR1H2, NR1H3, NR1H4, NR112, NR113, NR2C1, NR2C2, NR2E1, NR2E3, NR2F1, NR2F2, NR2F6, NR3C1, NR3C2, NR4A1, NR4A2, NR4A3, NR5A1, NR5A2, NR6A1, NRP1, NRP2, NT5E, NTN4, ODZI, OPRDI, P2RX7, PAP, PART1, PATE, PAWR, PCA3, PCDGF, PCNA, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, PECAMI, peg-아스파라기나아제(peg-asparaginase), PF4 (CXCL4), PGF, PGR, 포스파칸 (phosphacan), PIAS2, PI3 키나아제, PIK3CG, PLAU (uPA), PLG, PLXDCI, PKC, PKC-베타, PPBP (CXCL7), PPID, PR1, PRKCQ, PRKD1, PRL, PROC, PROK2, PSAP, PSCA, PTAFR, PTEN, PTGS2 (COX-2), PTN, RAC2 (P21Rac2), RANK, RANK 리간드, RARB, RGS1, RGS13, RGS3, RNFI10(ZNF144), Ron, ROBO2, RXR, S100A2, SCGB 1D2(리포필린 B), SCGB2A1(맘마글로빈(mammaglobin) 2), SCGB2A2(맘마글로빈 1), SCYE1 (내피 단핵세포 활성화 사이토카인), SDF2, SERPENA1, SERPINA3, SERPINB5 (maspin), SERPINEI (PAI-I), SERPINFI, SHIP-1, SHIP-2, SHB1, SHB2, SHBG, SIRPα (SHPS1), SfcAZ, SLC2A2, SLC33A1, SLC43A1, SLIT2, SPP1, SPRR1B (Spr1), ST6GAL1, STAB1, STATE, STEAP, STEAP2, TB4R2, TBX21, TCP10, TDGF1, TEK, TGFA, TGFB1, TGFB1I1, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, THIL, THBS1 (thrombospondin-1), THBS2, THBS4, THPO, TIE (Tie-1), TIMP3, 조직 인자(tissue factor), TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TNF, TNF-a, TNFAIP2 (B94), TNFAIP3, TNFRSFI1A, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF21, TNFRSF5, TNFRSF6 (Fas), TNFRSF7, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFSF10 (TRAIL), TNFSF1 1 (TRANCE), TNFSF12 (APO3L), TNFSF13 (April), TNFSF13B, TNFSF14 (HVEM-L), TNFRSF14 (HVEM), TNFSF15 (VEGI), TNFSF18, TNFSF4(OX40 리간드), TNFSF5(CD40 리간드), TNFSF6(FasL), TNFSF7(CD27 리간드), TNFSF8(CD30 리간드), TNFSF9(4-1BB 리간드), TOLLIP, 톨 유사 수용체, TOP2A(토포이소머라제 Iia), TP53, TPM1, TPM2, TRADD, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, TRKA, TREM1, TREM2, TRPC6, TSLP, TWEAK, 티로시나아제, uPAR,

VEGF, VEGFB, VEGFC, 베르시칸(versican), VHL C5, VLA-4, VTCN1 (B7-H4), Wnt-1, XCL1 (림포탁틴), XCL2 (SCM-Ib), XCRI (GPR5/CCXCR1), YY1, ZFPM2, CLEC4C (BDCA-2, DLEC, CD303, CLECSF7), CLEC4D (MCL, CLECSF8), CLEC4E (Mincle), CLEC5A (MDL-1, CLECSF5), CLEC1B (CLEC-2), CLEC9A (DNGR-1), CLEC7A (Dectin-1), PDGFRa, SLAMF7, GP6 (GPVI), LILRA1 (CD85I), LILRA2 (CD85H, ILT1), LILRA4 (CD85G, ILT7), LILRA5 (CD85F, ILT11), LILRA6 (CD85b, ILT8), NCR1 (CD335, LY94, NKp46), NCR3 (CD335, LY94, NKp46), NCR3 (CD337, NKp30), OSCAR, TARM1, CD300C, CD300E, CD300LB (CD300B), CD300LD (CD300D), KIR2DL4 (CD158D), KIR2DS, KLRC2 (CD159C, NKG2C), KLRK1 (CD314, NKG2D), NCR2 (CD336, NKp44), PILRB, SIGLEC1 (CD169, SN), SIGLEC14, SIGLEC15 (CD33L3), SIGLEC16, SIRPB1 (CD172B), TREM1 (CD354), TREM2, TROP2(tumor-associated calcium signal transducer 2) 및 KLRF1(NKp80)을 포함한다.

[0022] 다가 결합 구조체의 제조 방법이 당업계에 알려져 있다. 이중특이성 및 다중특이성 항체가 당업계에 알려져 있다. 또한, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 또는 헥사바디가 제공될 수 있으며, 이는, 각각 너무 짧아서 동일한 폴리펩티드 사슬 상의 V_H와 V_L간 쌍 형성을 허용하지 않는 펩티드 링커에 의해 V_L에 연결된 V_H를 포함하고, 그에 의해 상이한 V_H-V_L 폴리펩티드 사슬 상의 상보적 도메인 간 쌍 형성을 유도하여 2개, 3개, 4개, 또는 6개의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 다량체 분자를 생성하게 하는 폴리펩티드 사슬의 이량체, 삼량체, 사량체, 또는 육량체이다. 또한, 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있는 이중특이성 bis-scFv 단편을 제조하기 위해, 2개의 상이한 가변 도메인을 갖는 작은 scFv 단편인 bis-scFv 단편이 생성될 수 있다. Fab 이량체(Fab2) 및 Fab 삼량체(Fab3)는 Fab 단편에 기반한 다중특이성 구조체를 생성하기 위한 유전 공학 방법을 이용하여 생성할 수 있다.

[0023] Dectin-2 결합제는 또한 항체 접합체일 수 있다. 이와 관련하여, Dectin-2 결합제는 (1) 항체, 대안적 스캐폴드 또는 그의 단편, 및 (2) 단백질 또는 비-단백질 모이어티(non-protein moiety)의 접합체일 수 있다. 예를 들어, Dectin-2 결합제는 펩티드, 형광 분자, 화학요법제 또는 기타 세포독성 페이로드(payload), 면역 활성화제 또는 면역 억제제에 접합될 수 있다.

[0024] Dectin-2 결합제는 인간 항체, 비인간(non-human) 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체, 또는 상응하는 항체 단편일 수 있거나 그로부터 수득될 수 있다. "키메라(chimeric)" 항체는 일반적으로 인간 불변 영역 및 비인간 가변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 단편이다. "인간화(humanized)" 항체는 일반적으로 인간 항체 스캐폴드를 포함하나 하나 이상의 CDR(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR 모두)에 비인간 기원 아미노산 또는 서열을 갖는 단일클론 항체이다.

[0025] 이러한 항체를 제조하는 방법이 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, Kohler and Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 5: 511-519 (1976); Harlow and Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988); 및 Janeway et al. (eds.), *Immunobiology, 9th Ed.*, Garland Publishing, New York, NY (2017)에 기재된다. 특정 구체예에서, 인간 또는 키메라 항체 또는 항체 단편은 하나 이상의 내인성(endogenous) 면역글로불린 유전자가 하나 이상의 인간 면역글로불린 유전자로 교체된 것인 형질전환 동물(예를 들어, 마우스)을 이용하여 생성될 수 있다. 내인성 항체 유전자가 인간 항체 유전자로 효과적으로 대체된 형질전환 마우스의 예는 Medarex HUMAB-MOUSE™, Kirin TC MOUSE™ 및 Kyowa Kirin KM-MOUSE™를 포함하나, 이에 한정되지 않는다(예를 들면, Lonberg, *Nat. Biotechnol.*, 23(9): 1117-25 (2005), 및 Lonberg, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 181: 69-97 (2008) 참조). 인간화 항체는 예를 들어, 인간 항체 스캐폴드로의 비인간 CDR의 이식(예를 들어, Kashmiri et al., *Methods*, 36(1): 25-34 (2005); 및 Hou et al., *J. Biochem.*, 144(1): 115-120 (2008) 참조) 및 파아지 디스플레이의 사용(예를 들어, Fellouse, et al., *Journal of Molecular Biology*, 373(4): 924-940 (2007) 및 Glanville, et al., PNAS, 106(48): 20216-20221 (2009) 참조)을 포함한, 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 생성될 수 있다(예를 들어, An, Z. (ed.), *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey (2009) 참조).

[0026] 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 서열번호 243-282 또는 324 중 어느 하나, 서열번호 243-282 또는 324 중 어느 하나에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 서열의 면역글로불린 중쇄 가변 영역 또는 적어도 그의 CDR; 및/또는 서열번호 283-322 중 어느 하나 또는 서열번호 283-322 중 어느 하나에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 서열의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 적어도 그의 CDR을 포함한다.

[0027] 추가 예시로서, 상기 Dectin-2 결합제는 하기를 포함할 수 있다:

[0028] (1) 서열번호 243의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 283의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0029] (2) 서열번호 244의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 284의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0030] (3) 서열번호 245의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 285의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0031] (4) 서열번호 246의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 286의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0032] (5) 서열번호 247의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 287의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0033] (6) 서열번호 248의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 288의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0034] (7) 서열번호 249의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 289의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0035] (8) 서열번호 250의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 290의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0036] (9) 서열번호 251의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 291의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0037] (10) 서열번호 252의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 292의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0038] (11) 서열번호 253의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 293의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0039] (12) 서열번호 254의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 294의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0040] (13) 서열번호 255의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 295의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0041] (14) 서열번호 256의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 296의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0042] (15) 서열번호 257의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 297의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0043] (16) 서열번호 258의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 298의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0044] (17) 서열번호 259의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 299의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0045] (18) 서열번호 256의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 300의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0046] (19) 서열번호 260의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 301의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0047] (20) 서열번호 261의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 302의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0048] (21) 서열번호 262의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 303의 면역글로불

린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0049] (22) 서열번호 263의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 304의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0050] (23) 서열번호 264의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 305의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0051] (23a) 서열번호 265의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 305의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0052] (23b) 서열번호 324의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 305의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0053] (24) 서열번호 266의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 306의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0054] (25) 서열번호 267의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 307의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0055] (26) 서열번호 268의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 308의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0056] (27) 서열번호 269의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 309의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0057] (28) 서열번호 270의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 310의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0058] (29) 서열번호 271의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 311의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0059] (30) 서열번호 272의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 312의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0060] (31) 서열번호 273의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 313의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0061] (32) 서열번호 274의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 314의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0062] (33) 서열번호 275의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 315의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0063] (34) 서열번호 276의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 316의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0064] (35) 서열번호 277의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 317의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0065] (36) 서열번호 278의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 318의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0066] (37) 서열번호 279의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 319의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0067] (38) 서열번호 280의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 320의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0068] (39) 서열번호 281의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 321의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0069] (40) 서열번호 282의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR, 및/또는 서열번호 322의 면역글로불

린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR;

[0070] (41) 표 4의 면역글로불린 중쇄 가변 영역 및/또는 표 5의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR; 및/또는

[0071] (42) 표 7의 면역글로불린 중쇄 및/또는 표 6의 면역글로불린 경쇄.

[0072] 주어진 중쇄 또는 경쇄 Ig 서열의 CDR은 Kabat, Chothia, Martin(Enhanced Chothia), IGMT, AbM 또는 AHo와 같은, 임의의 다양한 공지된 Ig 넘버링 체계(numbering scheme)에 따라 결정될 수 있다(예를 들어, Kabat, et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH (1991); Chothia, et al., *Canonical Structures for the Hypervariable Regions of Immunoglobulins*, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987); Al-Lazikani et al., *Standard Conformations for the Canonical Structures of Immunoglobulins*, J. Mol. Biol., 273:927 - 948 (1997); Abhinandan et al., *Analysis and Improvements to Kabat and Structurally Correct Numbering of Antibody Variable Domains*, Mol. Immunol., 45: 3832 - 3839 (2008); Lefranc et al., *The IMGT unique numbering for immunoglobulins, T cell Receptors and Ig-like domains*, The Immunologist, 7: 132-136 (1999); Lefranc et al., *IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and I superfamily V-like domains*, Dev. Comp. Immunol., 27: 55 - 77 (2003); 및 Honegger et al., *Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool*, J. Mol. Biol. 309: 657 - 670 (2001). 참조). 특정 구체예에서, Kabat는 주어진 중쇄 또는 경쇄 Ig 서열의 CDR을 결정하기 위해 이용된다. 특정 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 하기 CDR 중 하나 이상을 포함한다:

[0073] 서열번호 1-30 중 어느 하나, 또는 서열번호 1-30 중 어느 하나와 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1;

[0074] 서열번호 31-64 중 어느 하나, 또는 서열번호 31-64 중 어느 하나와 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2; 및

[0075] 서열번호 65-103 중 어느 하나, 또는 서열번호 65-103 중 어느 하나와 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는

[0076] 서열번호 104-125 중 어느 하나, 또는 서열번호 104-125 중 어느 하나와 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1;

[0077] 서열번호 126-148 중 어느 하나, 또는 서열번호 126-148 중 어느 하나와 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2; 그리고

[0078] 서열번호 149-181 중 어느 하나, 또는 서열번호 149-181 중 어느 하나와 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함한다.

[0079] 특정 구체예에서, 상기 결합제는 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함하고:

[0080] (1) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 1을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 31을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 65를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 104를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 126을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 149를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0081] (2) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 2를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 32를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 66을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 105를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 127을 포

함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 150을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0082] (3) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 3을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 33을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 67을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 106을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 126을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 151을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0083] (4) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 4를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 34를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 68을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 107을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 127을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 150을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0084] (5) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 5를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 35를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 69를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 108을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 127을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 152를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0085] (6) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 6을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 36을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 70을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 104를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 128을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 153을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0086] (7) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 6을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 37을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 71을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 104를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 129를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 154를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0087] (8) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 7을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 38을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 72를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 109를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 127을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 155를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0088] (9) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 8을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 39를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 73을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 110을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 126을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 150을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0089] (10) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 9를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 40을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 74를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 104를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 130을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 156을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0090] (11) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 10을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 41을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 75를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 110을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 131을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 157을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0091] (12) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 11을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 42를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 76을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 111을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 132를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 158을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0092] (13) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 12를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 43을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 77을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 104를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 133을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 159를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0093] (14) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 13을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 44를

포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 78을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 112를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 137을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 160을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0094] (15) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 14를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 45를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 79를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 113을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 134를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 161을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0095] (16) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 15를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 46을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 80을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 114를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 135를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 162를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0096] (17) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 16을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 47을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 81을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 115를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 136을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 163을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0097] (18) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 13을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 44를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 78을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 112를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 127을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 160을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0098] (19) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 17을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 48을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 82를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 116을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 137을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 164를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0099] (20) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 18을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 49를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 83을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 117을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 138을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 150을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0100] (21) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 19를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 50을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 84를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 118을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 139를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 150을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0101] (22) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 20을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 51을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 85를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 116을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 126을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 165를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0102] (23) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 21을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 52를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 86을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 110을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 140을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 166을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0103] (23a) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 21을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 52를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 86을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 110을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 140을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 166을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0104] (23b) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 21을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 52를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 323을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 110을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 140을

포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 166을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0105] (24) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 6을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 53을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 87을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 104를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 141을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 167을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0106] (25) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 22를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 38을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 88을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 119를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 126을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 168을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0107] (26) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 6을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 37을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 89를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 120을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 142를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 169를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0108] (27) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 23을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 54를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 90을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 121을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 143을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 170을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0109] (28) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 6을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 55를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 91을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 122를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 126을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 171을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0110] (29) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 19를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 56을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 92를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 123을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 127을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 172를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0111] (30) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 11을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 57을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 93을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 109를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 144를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 173을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0112] (31) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 4를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 58을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 94를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 104를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 136을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 174를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0113] (32) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 24를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 59를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 95를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 110을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 127을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 153을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0114] (33) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 11을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 60을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 96을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 111을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 145를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 175를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0115] (34) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 25를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 61을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 97을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 111을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 146을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 176을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0116] (35) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 26을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 59를

포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 98을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 110을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 126을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 177을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0117] (36) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 25를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 38을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 99를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 124를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 126을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 178을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0118] (37) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 27을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 62를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 100을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 111을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 147을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 179를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0119] (38) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 28을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 63을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 101을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 116을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 148을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 180을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0120] (39) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 29를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 64를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 102를 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 121을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 126을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 177을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0121] (40) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 30을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR1, 서열번호 38을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR2, 및 서열번호 103을 포함하거나 또는 그로 구성된 HCDR3을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 125를 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR1, 서열번호 127을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR2, 및 서열번호 181을 포함하거나 또는 그로 구성된 LCDR3을 포함하고;

[0122] (41) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 표 1에 열거된 CDR의 임의의 조합을 포함하고;

[0123] (42) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 328-345 중 어느 하나를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 325-327 중 어느 하나를 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0124] (43) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 328을 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 325를 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0125] (44) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 329를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 325를 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0126] (45) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 330를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 325를 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0127] (46) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 331을 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 325를 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0128] (47) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 332를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 325를 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0129] (48) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 333을 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 325를 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0130] (49) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 334를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 326을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0131] (50) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 335를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 326을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0132] (51) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 336을 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린

경쇄 폴리펩티드는 서열번호 326을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0133] (52) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 337을 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 326을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0134] (53) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 338을 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 326을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0135] (54) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 339를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 326을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0136] (55) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 340을 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 327을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0137] (56) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 341을 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 327을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0138] (57) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 342를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 327을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0139] (58) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 343을 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 327을 포함하거나 또는 그로 구성되고;

[0140] (59) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 344를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 327을 포함하거나 또는 그로 구성되고; 및/또는

[0141] (55) 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 345를 포함하거나 또는 그로 구성되고, 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 327을 포함하거나 또는 그로 구성된다.

[0142] 특정 구체예에서, 상기 결합제는 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함하고, 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 제1 프레임워크 영역, 제2 프레임워크 영역, 제3 프레임워크 영역 및/또는 제4 프레임워크 영역을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 제1 프레임워크 영역, 제2 프레임워크 영역, 제3 프레임워크 영역, 및/또는 제4 프레임워크 영역을 포함하고; 및/또는 상기 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 경쇄 폴리펩티드는 표 2 및 3에 열거된 프레임워크 영역의 임의의 조합을 포함한다.

표 1

결합체	SEQ ID	HCDR1	SEQ ID	HCDR2	SEQ ID	HCDR3	SEQ ID	LCDR1	SEQ ID	LCDR2	SEQ ID	LCDR3
1	1	SYYMQ	31	WINPKSGGTN YAQKFQG	65	GTYLRTGSSLS GYYYGMDV	104	QASQDISNYLN	126	AASSLQS	149	QQTDSIPIT
2	2	TYYMH	32	IINPSGGSTSY AQKFQG	66	SHYGDLNGGFD L	105	RASQYISSYLA	127	AASTLQS	150	QQSYSTPLT
3	3	NFGIN	33	WINPNSGGAN YAQKFQG	67	GVVAARYYYM DV	106	RASQNIGSYLN	126	AASSLQS	151	QQTNSFPLT
4	4	SYDIN	34	WINPNSGAIN SAQKFQG	68	AGYSSSWDGY YYYGMDV	107	RASQSISSHLN	127	AASTLQS	150	QQSYSTPLT
5	5	GYYVH	35	IIHPNGGSTSY AQKFQG	69	DQAGTGGHGM DV	108	RASQSINNWLA	127	AASTLQS	152	EQNYRLPIT
6	6	SYWMS	36	DISGSGRSTYY ADSVKG	70	GRYLEWVLSSE DYYFGMDV	104	QASQDISNYLN	128	AASSLHP	153	QQSDSFPLT
7	6	SYWMS	37	AISGSGGSTY YADSVKG	71	GRYSRSWERW YFDL	104	QASQDISNYLN	129	AASNLES	154	QQTNSFPIT
8	7	SQYMH	38	WMNPNSGNT GYAQKFQG	72	GQYDSSGYYYF DY	109	QASQDIRNYLN	127	AASTLQS	155	QQSYSFPLT
9	8	TYYMN	39	ILSPSGGGTSY APKFQG	73	ATYYDFWSGSL DY	110	RASQSISSYLN	126	AASSLQS	150	QQSYSTPLT
10	9	SYFMH	40	WMNPNNGNT GYAQKFQG	74	QAGYSSGWDY	104	QASQDISNYLN	130	AAFNLQG	156	QQAHSFPLT
11	10	TWYMQ	41	WISPYTGNTIY APNVQG	75	AVYDILTGAYY FDY	110	RASQSISSYLN	131	GASTLES	157	QQSYSTPIT
12	11	SYAIS	42	WISTYNGNTN YAQKFQG	76	GRLPPYYYGM DV	111	KSSQSVLYSSN NKNYLA	132	WASTRES	158	QQYYSTPLT
13	12	RYYLH	43	RIIPILGIANYA QKFQG	77	MATVTKHTYW YFDL	104	QASQDISNYLN	133	ATSTLQS	159	QQANSLPYS
14	13	GQWVH	44	LISYDGGSTY YADSVKG	78	AGRSTSRYYYY YMDV	112	RASENIGNWLA	127	AASTLQS	160	QQGYSTPYT
15	14	PNYIQ	45	IINPSGRSTSY AQKFQG	79	SSSGYTTDAFDI	113	RASQSVSSNLA	134	GASTRAT	161	QQYGTSPFT
16	15	ASYIH	46	GIIPIFGSPNYA QKFQG	80	EYQLMNVGMD V	114	RASQGISNNLN	135	AASILQS	162	QQSYTTTLT
17	16	DSHLH	47	VIYAGGSRYY ADSVKG	81	GKQRADAFDI	115	RASQSISKFLN	136	SASNLQS	163	QQANSFPLT
18	13	GQWVH	44	LISYDGGSTY YADSVKG	78	AGRSTSRYYYY YMDV	112	RASENIGNWLA	127	AASTLQS	160	QQGYSTPYT

[0143]

결합체	SEQ ID	HCDR1	SEQ ID	HCDR2	SEQ ID	HCDR3	SEQ ID	LCDR1	SEQ ID	LCDR2	SEQ ID	LCDR3
19	17	SYWMH	48	TISGSGAGTW YADSVKG	82	DVDPSRQSYYH GVDV	116	RSSQSLLHSNG YNYLD	137	LGSNRAS	164	MQGAHWPYT
20	18	NYWIQ	49	WTNPNSGGTR YARNFQG	83	GRYYYGSGSQY HAFDI	117	RASQSIGSYLN	138	AASRLQS	150	QQSYSTPLT
21	19	NYYMH	50	WLNPNSGTNY AQKFQG	84	GRYDSSGYYYF DY	118	QASQEIGNYLN	139	GASSLQS	150	QQSYSTPLT
22	20	GYDMQ	51	IINPSGAGTNY AQKFQG	85	TVTTPYQYYG MDV	116	RSSQSLLHSNG YNYLD	126	AASSLQS	165	MQALQTPLT
23	21	SYSMN	52	VISYDGRIKD YADSVKG	86	VRGFSFWFDP	110	RASQSISSYLN	140	LASSLQS	166	QQSYGIPLT
23a	21	SYSMN	52	VISYDGRIKD YADSVKG	86	VRGFSFWFDP	110	RASQSISSYLN	140	LASSLQS	166	QQSYGIPLT
23b	21	SYSMN	52	VISYDGRIKD YADSVKG	323	VRGFSFWFEP	110	RASQSISSYLN	140	LASSLQS	166	QQSYGIPLT
24	6	SYWMS	53	GISWNGGKTH YADSVKG	87	GGGYFDY	104	QASQDISNYLN	141	KASSLES	167	QQANTFPLT
25	22	GYYIH	38	WMNPNSGNT GYAQKFQG	88	GRYGSSGWSPG YYYYYMDV	119	QASQDITNFLN	126	AASSLQS	168	QQTYSFPLT
26	6	SYWMS	37	AISGSGGSTY YADSVKG	89	ARDSGSPKDFD Y	120	RASQSISTFLN	142	AASSLQT	169	QQSYSTPP
27	23	SYAMH	54	GTSLDGNKNY YADSVKG	90	GTMARGS	121	QASQDISKYLN	143	AASNLQK	170	QQANSFPRT
28	6	SYWMS	55	TISGSGGTTYY ADSVKG	91	ATDYPGMDV	122	QASQDIGNYLN	126	AASSLQS	171	LQHNSFPPT
29	19	NYYMH	56	WINPHSGGTN YAQKFQG	92	GRMHYDSSVH YYYYGMDV	123	RASQDIRNYLA	127	AASTLQS	172	LQAISFPFT
30	11	SYAIS	57	LIDPSPGTTYY AQKFQG	93	VSIVGATPDYY YGMDV	109	QASQDIRNYLN	144	DTSNLET	173	QQAYSLPWT
31	4	SYDIN	58	RINPNSGGTNF AQKFQG	94	VIRGGKFDP	104	QASQDISNYLN	136	SASNLQS	174	QQSYTIPYT
32	24	NYGIT	59	WMNPNSANT GYAQKFQG	95	GLYAAAGDQY YYGMDV	110	RASQSISSYLN	127	AASTLQS	153	QQSDSFPLT
33	11	SYAIS	60	VINPSGGGTT YAKKFQG	96	GAAFDY	111	KSSQSVLYSSN NKNYLA	145	WASFRES	175	QQYYTTPLT
34	25	GYYMH	61	WINPDSGDTN FAQKFQG	97	EYGDYGYYYY GMDV	111	KSSQSVLYSSN NKNYLA	146	WASARES	176	QQYKSAPYT

[0144]

[0145]

결합체	SEQ ID	HCDR1	SEQ ID	HCDR2	SEQ ID	HCDR3	SEQ ID	LCDR1	SEQ ID	LCDR2	SEQ ID	LCDR3
35	26	NYYIH	59	WMNPNSANT GYAQKFQG	98	GIYYYDSSGGS YYYGMDV	110	RASQSISSYLN	126	AASSLQS	177	QQSNSFPLT
36	25	GYYMH	38	WMNPNSGNT GYAQKFQG	99	ELSSSWYSYGM DV	124	RASQSISRHLN	126	AASSLQS	178	QQSYQTPLT
37	27	DYGMY	62	YISSSGSTIYY ADSVKG	100	VSGGSWYDRL	111	KSSQSVLYSSN NKNYLA	147	WASTRES	179	QQYYSSPFT
38	28	SYGIN	63	RIIPIFGAANY AQKFQG	101	TYFDWFFFDY	116	RSSQSLLHSNG YNYLD	148	DASNLHA	180	MQALQAPVT
39	29	SYGIS	64	WINPNNGGTN YAQKFQG	102	GRYSGHFGVYY YGMDV	121	QASQDISKYLN	126	AASSLQS	177	QQSNSFPLT
40	30	SYYMH	38	WMNPNSGNT GYAQKFQG	103	EPYGDYGFFDY	125	RASQTVRSYLN	127	AASTLQS	181	QQTYRTPLT

표 2

결합체	SEQ ID	HFW1	SEQ ID	HFW2	SEQ ID	HFW3	SEQ ID	HFW4
1	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQGLEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	216	WGQGTTVTVSS
2	183	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFT	201	WVRQAPGQGLEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	217	WGRGTLVTVSS
3	184	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTLN	201	WVRQAPGQGLEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	218	WGKGTTVTVSS
4	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	202	WVRQAPGQGLEWLG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	216	WGQGTTVTVSS
5	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQGLEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	219	WGQGTMVTVSS
6	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	203	WVRQAPGKGLEWVS	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	216	WGQGTTVTVSS
7	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	203	WVRQAPGKGLEWVS	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	217	WGRGTLVTVSS
8	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQGLEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVTVSS
9	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQGLEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVTVSS
10	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQGLEWMG	210	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTR	220	WGQGTLVTVSS
11	186	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLT	201	WVRQAPGQGLEWMG	210	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTR	220	WGQGTLVTVSS

[0146]

결합체	SEQ ID	HFW1	SEQ ID	HFW2	SEQ ID	HFW3	SEQ ID	HFW4
12	187	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGGTFS	201	WVRQAPGQG LEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAR	216	WGQGTTVT VSS
13	188	QVQLVQSGVRWRSLGPPVK VSCKASGDTFS	201	WVRQAPGQG LEWMG	211	RVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAR	217	WGRGTLVT VSS
14	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFS	204	WVRQAPGKG LEWVA	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR	218	WGKGTTVT VSS
15	183	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYIFT	201	WVRQAPGQG LEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAR	216	WGQGTTVT VSS
16	189	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQG LEWMG	211	RVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAR	216	WGQGTTVT VSS
17	190	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFIFS	205	WVRQAPGKG LEWLS	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
18	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFS	204	WVRQAPGKG LEWVA	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR	218	WGKGTTVT VSS
19	191	EVQLLESGGGLVKPGGSLRL SCAASGFTFS	203	WVRQAPGKG LEWVS	212	RFTISRDDSKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCAR	216	WGQGTTVT VSS
20	183	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYIFT	201	WVRQAPGQG LEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAR	219	WGQGTMVT VSS
21	192	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASEYTFT	201	WVRQAPGQG LEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
22	193	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGDTFT	201	WVRQAPGQG LEWMG	213	RVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAG	216	WGQGTTVT VSS
23	194	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASTFPFS	204	WVRQAPGKG LEWVA	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
23a	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFS	204	WVRQAPGKG LEWVA	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS

[0147]

결합체	SEQ ID	HFW1	SEQ ID	HFW2	SEQ ID	HFW3	SEQ ID	HFW4
23b	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFS	204	WVRQAPGKG LEWVA	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
24	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFS	203	WVRQAPGKG LEWVS	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
25	195	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYSFT	201	WVRQAPGQG LEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAR	218	WGKGTTVT VSS
26	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFS	203	WVRQAPGKG LEWVS	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
27	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFS	204	WVRQAPGKG LEWVA	209	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
28	185	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFS	203	WVRQAPGKG LEWVS	214	RFTISRDNSKNTLYLQNEQPGA EDTAVYYCAR	216	WGQGTTVT VSS
29	186	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTLT	201	WVRQAPGQG LEWMG	210	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCTR	220	WGQGTLVT VSS
30	196	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGGTGS	201	WVRQAPGQG LEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAR	221	WGKGTLVT VSS
31	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQG LEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
32	189	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGYTFT	206	WVRQAPGKG LEWMG	211	RVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
33	197	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGDTFS	201	WVRQAPGQG LEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVT VSS
34	189	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQG LEWMG	211	RVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAR	219	WGQGTMVT VSS
35	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQG LEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAR	216	WGQGTTVT VSS

[0148]

[0149]

결합체	SEQ ID	HFW1	SEQ ID	HFW2	SEQ ID	HFW3	SEQ ID	HFW4
36	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQGLEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	216	WGQGTTVTVSS
37	198	EVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTLS	203	WVRQAPGKGLEWVS	212	RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR	222	LGPGNPVTVSS
38	199	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFS	201	WVRQAPGQGLEWMG	215	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTR	220	WGQGTLVTVSS
39	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	201	WVRQAPGQGLEWMG	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	216	WGQGTTVTVSS
40	200	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFS	207	WVRQAPGQGLEWMA	208	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	220	WGQGTLVTVSS

표 3

결합체	SEQ ID	LFW1	SEQ ID	LFW2	SEQ ID	LFW3	SEQ ID	LFW4
1	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	237	FGQGTKVEIK
2	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	238	FGPGTKVDIK
3	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
4	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	237	FGQGTKVEIK
5	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	240	FGQGTRLEIK
6	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
7	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	241	FGQGTKLEIK
8	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
9	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
10	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	238	FGPGTKVDIK
11	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	241	FGQGTKLEIK

[0150]

[0151]

결합체	SEQ ID	LFW1	SEQ ID	LFW2	SEQ ID	LFW3	SEQ ID	LFW4
12	224	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	229	WYQQKPGQPPKLLIY	234	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	237	FGQGTKVEIK
13	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	241	FGQGTKLEIK
14	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	241	FGQGTKLEIK
15	225	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	230	WYQQKPGQAPRLLIY	235	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	240	FGQGTRLEIK
16	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	238	FGPGTKVDIK
17	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	237	FGQGTKVEIK
18	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	231	WYHQKPGKAPKLLIY	233	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	241	FGQGTKLEIK
19	226	DIVMTQSPLFLPVTPGEPASISC	232	WYLQKPGQSPQLLIY	236	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	241	FGQGTKLEIK
20	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	237	FGQGTKVEIK
21	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
22	227	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	232	WYLQKPGQSPQLLIY	236	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	239	FGGGTKVEIK
23	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK

[0152]

결합체	SEQ ID	LFW1	SEQ ID	LFW2	SEQ ID	LFW3	SEQ ID	LFW4
23a	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
23b	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
24	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
25	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	238	FGPGTKVDIK
26	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	238	FGPGTKVDIK
27	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	237	FGQGTKVEIK
28	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
29	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	238	FGPGTKVDIK
30	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	241	FGQGTKLEIK
31	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	241	FGQGTKLEIK
32	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	237	FGQGTKVEIK
33	224	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	229	WYQQKPGQPPKLLIY	234	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	239	FGGGTKVEIK

[0153]

결합체	SEQ ID	LFW1	SEQ ID	LFW2	SEQ ID	LFW3	SEQ ID	LFW4
34	224	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	229	WYQQKPGQPPKLLIY	234	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	237	FGQGTKVEIK
35	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	238	FGPGTKVDIK
36	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	239	FGGGTKVEIK
37	224	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	229	WYQQKPGQPPKLLIY	234	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	241	FGQGTKLEIK
38	227	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	232	WYLQKPGQSPQLLIY	236	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	240	FGQGTRLEIK
39	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	242	FGGGTKLEIK
40	223	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	228	WYQQKPGKAPKLLIY	233	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	237	FGQGTKVEIK

표 4

결합체	SEQ ID	VH
1	243	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSYYMQWVRQAPGQGLEWMGWINPKSGGTNYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYLRTGSSLSGYYYGMDVWGQGTTVTVSS
2	244	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSHYGDLNGGFDLWGRGTLVTVSS
3	245	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTLNNFGINWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGANYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVVAARYYYMDVWGKGTTVTVSS
4	246	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWLGWINPNSGATNSAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAGYSSSWDGYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
5	247	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQGLEWMGIIHPNGGSTSYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQAGTGGHGMDVWGQGTMVTVSS
6	248	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVSDISGSGRSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYLEWVLSSEDYYFGMDVWGQGTTVTVSS
7	249	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYSRSWERWYFDLWGRGTLVTVSS
8	250	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSQYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGQYDSSGYYYFDYWGQGTLVTVSS
9	251	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYYMNWVRQAPGQGLEWMGILSPSGGGTSYAPKFQGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARATYYDFWSGSLDYWGQGTLVTVSS
10	252	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYFMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNNGNTGYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTRQAGYSSGWDYWGQGTLVTVSS
11	253	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTTWYMQWVRQAPGQGLEWMGWISPYTGNTIYAPNVQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTRAVYDILTGAYYFDYWGQGTLVTVSS
12	254	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRLPPYYYGMDVWGQGTTVTVSS

[0154]

[0155]

결합제	SEQ ID	VH
13	255	QVQLVQSGVRWRSLGPPVKVSCKASGDTFSRYYLHWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADES
		TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMATVTKHTYWYFDLWGRGTLVTVSS
14	256	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGQWVHWVRQAPGKGLEWVALISYDGGSTYYADSVKGRFTISRDNS
		KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGRSTSRYYYYYMDVWGKGTTVTVSS
15	257	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTPNYIQWVRQAPGQGLEWMGIINPSGRSTSYAQKFQGRVTMTRDTS
		TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSSSGYTTDAFDIWGQGTTVTVSS
16	258	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTASYIHWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGSPNYAQKFQGRVTITADEST
		STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREYQLMNVGMDVWGQGTTVTVSS
17	259	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSDSHLHWVRQAPGKGLEWLSVIYAGGSRYYADSVKGRFTISRDNSKN
		TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGKQRADAFDIWGQGTLVTVSS
18	256	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGQWVHWVRQAPGKGLEWVALISYDGGSTYYADSVKGRFTISRDNS
		KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGRSTSRYYYYYMDVWGKGTTVTVSS
19	260	EVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWVRQAPGKGLEWVSTISGSGAGTWYADSVKGRFTISRDDS
		KNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARDVDPSRQSYYHGVDVWGQGTTVTVSS
20	261	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYWIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTRYARNFQGRVTMTRD
		TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYYYGSGSQYHAFDIWGQGTMVTVSS
21	262	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASEYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGWLNPNSGTNYAQKFQGRVTMTR
		DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYDSSGYYYEDYWGQGTLVTVSS
22	263	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGDTFTGYDMQWVRQAPGQGLEWMGIINPSGAGTNYAQKFQGRVTITADE
		STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGTVTTPYQYYGMDVWGQGTTVTVSS
23	264	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASTFPFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRIKDYADSVKGRFTISRDNSK
		NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGFSFWFDPWGQGTLVTVSS
23a	265	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRIKDYADSVKGRFTISRDNS
		KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGFSFWFDPWGQGTLVTVSS
23b	324	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRIKDYADSVKGRFTISRDNS
		KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGFSFWFEPWGQGTLVTVSS
24	266	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVSGISWNGGKTHYADSVKGRFTISRDNS
		KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGYTFDYWGQGTLVTVSS

[0156]

결합체	SEQ ID	VH
25	267	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTR
26	268	DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYGSSGWSPGYYYYYMDVWGKGTTVTVSS
27	269	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS
28	270	KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARARDSGSPKDFDYWGQGTLVTVSS
29	271	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAGTSLDGNKNYYADSVKGRFTISRDN
30	272	SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTMARGSWGQGTLVTVSS
31	273	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNS
32	274	KNTLYLQNEQPGAEDTAVYYCARATDYPGMDVWGQGTTVTVSS
33	275	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPHSGGTNYAQKFQGRVTMTR
34	276	DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTR
35	277	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSANTGYAQKFQGRVTMTR
36	278	DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGIYYYDSSGGSYYYGMDVWGQGTTVTVSS
37	279	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYGINWVRQAPGQGLEWMGRIIPIFGAANYAQKFQGRVTITADEST
38	280	NTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARVSGGSWYDRLLGPGNPVTVSS
39	281	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWINPNNGGTNYAQKFQGRVTMTRD
40	282	TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYSGHFGVVYYGMDVWGQGTTVTVSS
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYYMHWVRQAPGQGLEWMAWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMT
		RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREPYGDYGFDYWGQGTLVTVSS

표 5

결합제	SEQ ID	VL
1	283	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQIDSIPITFGQGTKVEIK
2	284	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPLITFGPGTKVDIK
3	285	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQTNSFPLITFGGGTKVEIK
4	286	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPLITFGQGTKVEIK
5	287	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCEQNYRLPITFGQGTRLEIK
6	288	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLHPGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSDSFPLITFGGGTKVEIK
7	289	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQTNSFPITFGQGTKLEIK
8	290	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSFPLITFGGGTKVEIK
9	291	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPLITFGGGTKVEIK
10	292	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAFNLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAHSFPLITFGPGTKVDIK
11	293	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTKLEIK
12	294	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLITFGQGTKVEIK
13	295	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSLPYSFGQGTKLEIK

[0157]

[0158]

결합체	SEQ ID	VL
14	296	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIGNWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGYSTPYTFGQGTKLEIK
15	297	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYYCQQYGTSPFTFGQGTRLEIK
16	298	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYAASILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYTTILTFGPGTKVDIK
17	299	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISKFLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQANSFPLTFGQGTKVEIK
18	300	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIGNWLAWYHQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGYSTPYTFGQGTKLEIK
19	301	DIVMTQSPLFLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCMQGAHWPYTFGQGTKLEIK
20	302	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK
21	303	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQEIGNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK
22	304	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYAASSLQSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK
23	305	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYGIPLTFGGGTKVEIK
23a	305	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYGIPLTFGGGTKVEIK
23b	305	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYGIPLTFGGGTKVEIK
24	306	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQANTFPLTFGGGTKVEIK
25	307	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQTYSFPLTFGPGTKVDIK

결합제	SEQ ID	VL
26	308	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPPFGPGTKVDIK
27	309	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQKGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPRTFGQGTKVEIK
28	310	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIGNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQHNSFPPTFGGGTKVEIK
29	311	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQAISFPFTFGPGTKVDIK
30	312	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDTSNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAYSLPWTFGQGTKLEIK
31	313	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYTTPYTFGQGTKLEIK
32	314	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSDSFPLTFGQGTKVEIK
33	315	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASFRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYTTPLTFGGGTKVEIK
34	316	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASARESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYKSAPYTFGQGTKVEIK
35	317	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSNSFPLTFGPGTKVDIK
36	318	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRHLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYQTPLTFGGGTKVEIK
37	319	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASRESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPFTFGQGTKLEIK
38	320	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYDASNLHAGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQAPVTFGQGTRLEIK
39	321	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSNSFPLTFGGGTKLEIK
40	322	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTVRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQTYRTPLTFGQGTKVEIK

[0159]

표 6

결합제	SEQ ID	경쇄 서열
1	325	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQTDSIPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	326	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
23a & 23b	327	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYGIPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0160]

표 7

결합체	SEQ ID	Fc mod.	중쇄 서열
1	328	(없음)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMQWVRQAPGQGLEWMGWINPKSGGTNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYLRTGSSLSGYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1	329	SE	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMQWVRQAPGQGLEWMGWINPKSGGTNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYLRTGSSLSGYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1	330	ER	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMQWVRQAPGQGLEWMGWINPKSGGTNYAQKFQ GRVTMIRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYLRTGSSLSGYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPRRPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1	331	SEER	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMQWVRQAPGQGLEWMGWINPKSGGTNYAQKFQ GRVTMIRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYLRTGSSLSGYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPRRPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0161]

[0162]

결합체	SEQ ID	Fc mod.	중쇄 서열
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMQWVRQAPGQGLEWMGWINPKSGGTNYAQKFQ
			GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYLRTGSSLSGYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK
			GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
1	332	NA	SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
			VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
			ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
			VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMQWVRQAPGQGLEWMGWINPKSGGTNYAQKFQ
			GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYLRTGSSLSGYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK
			GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
1	333	GA	SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
			VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
			ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
			VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYWIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTRYARNFQG
			RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYYYGSGSQYHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV
			FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
20	334	(없음)	QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
			DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
			PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
			DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYWIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTRYARNFQG
			RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYYYGSGSQYHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV
			FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
20	335	GA	QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
			DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
			PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
			DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0163]

결합체	SEQ ID	Fc mod.	중쇄 서열
20	336	LALA	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYWIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTRYARNFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYYYGSGSQYHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	337	NA	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYWIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTRYARNFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYYYGSGSQYHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	338	CS (IgG2)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYWIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTRYARNFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYYYGSGSQYHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	339	ER	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYWIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTRYARNFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYYYGSGSQYHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0164]

결합체	SEQ ID	Fc mod.	중쇄 서열
23a	340	(없음)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRIKDYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGFSFWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
23a	341	ER	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRIKDYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGFSFWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPRRPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
23a	342	GA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRIKDYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGFSFWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
23a	343	CS	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRIKDYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGFSFWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

결합체	SEQ ID	Fc mod.	중쇄 서열
23a	344	LALA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRIKDYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGFSFWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
23b	345	(없음)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRIKDYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGFSFWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0165]

[0166] 전술된 바와 같이, 상기 결합제는 본원에서 제공된 특정한 중쇄 또는 경쇄 가변 영역에 적어도 약 90% 동일성(예를 들어, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성)을 갖는 Ig 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 유사하게, Ig 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역의 CDR은 본원에서 제공된 특정한 CDR 서열에 적어도 약 90% 동일성(예를 들어, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성)을 가질 수 있다. 따라서, Ig 중쇄 및 경쇄 가변 영역 또는 CDR 서열은, 상기 결합제가 Dectin-2에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 한, 적어도 하나(예를 들어, 서열의 길이를 기준으로 적용 가능한, 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 또는 10개 이상 등)의 아미노산 변형(예를 들면, 치환, 부가 또는 결실)을 포함할 수 있고, 선택적으로, 상기 결합제는 특정 서열과 결합제의 친화도를 유지하고, 및/또는 Dectin-2로의 결합에 대해 특정 서열을 갖는 결합제와 경쟁한다.

[0167] 제공된 서열의 아미노산은 임의의 다른 아미노산으로 치환될 수 있다. 아미노산은 천연 α-아미노산과 그들의 입체 이성질체, 및 비천연 아미노산 및 그들의 입체 이성질체를 포함한다. 주어진 아미노산의 "입체 이성질체(stereoisomer)"는 동일한 분자식 및 분자내 결합을 갖지만 결합 및 원자의 상이한 3차원 배열을 갖는 이성질체

(예를 들어, L-아미노산 및 상응하는 D-아미노산)를 의미한다. 아미노산은 글리코실화(예를 들어, *N*-결합 글리칸, *O*-결합 글리칸, 포스포글리칸, *C*-결합 글리칸, 또는 글리피에이트화(glypiation)) 또는 탈글리코실화될 수 있다.

[0168] 천연 아미노산은 유전 암호에 의해 코딩된 아미노산과 나중에 변형된 천연 아미노산, 예를 들면, 히드록시프롤린, γ-카르복시글루타메이트 및 *O*-포스포세린이다. 천연 α-아미노산은 알라닌(Ala), 시스테인(Cys), 아스파르트산(Asp), 글루탐산(Glu), 페닐알라닌(Phe), 글리신(Gly), 히스티딘(His), 이소루이신(Ile), 아르기닌(Arg), 라이신(Lys), 루이신(Leu), 메티오닌(Met), 아스파라긴(Asn), 프롤린(Pro), 글루타민(Gln), 세린(Ser), 트레오닌(Thr), 발린 (Val), 트립토판(Trp), 티로신(Tyr), 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 천연 α-아미노산의 입체 이성질체는 D-알라닌(D-Ala), D-시스테인(D-Cys), D-아스파르트산(D-Asp), D-글루탐산(D-Glu), D-페닐알라닌(D-Phe), D-히스티딘(D-His), D-이소루이신(D-Ile), D-아르기닌(D-Arg), D-라이신(D-Lys), D-루이신(D-Leu), D-메티오닌(D-Met), D-아스파라긴(D-Asn), D-프롤린(D-Pro), D-글루타민(D-Gln), D-세린(D-Ser), D-트레오닌(D-Thr), D-발린(D-Val), D-트립토판(D-Trp), D-티로신(D-Tyr), 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0169] 비천연(non-naturally occurring) 아미노산은 천연 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 L- 또는 D-배열의 아미노산 유사체, 아미노산 모방체, 합성 아미노산, *N*-치환 글리신, 및 *N*-메틸 아미노산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, "아미노산 유사체(amino acid analog)"는 천연 아미노산과 동일한 기본 화학 구조(즉, 수소, 카르복실기, 아미노기에 결합된 탄소)를 가지나, 변형된 곁사슬기, 또는 변형된 펩티드 백본을 갖는 인위적인 아미노산, 예를 들어 호모세린, 노르루이신, 메티오닌 술폭시드 및 메티오닌 메틸 술포늄일 수 있다. "아미노산 모방체(amino acid mimetics)"는 아미노산의 일반적인 화학 구조와 다른 구조를 갖지만 천연 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 화합물을 의미한다.

[0170] 아미노산은 일반적으로 알려진 3문자 기호, 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)에서 권장하는 1문자 기호로 본원에서 지칭될 수 있다.

[0171] 아미노산 치환은 원래의 아미노산 잔기의 기본 특성과 관련하여 보존적, 반보존적 또는 비보존적일 수 있다. "보존적(conservative)" 치환은 하나의 아미노산을 공통 특성을 갖는 다른 아미노산으로 교체하는 것을 의미한다. 개별적인 아미노산 사이의 공통 특성을 정의하는 기능적 방법은 동종 개체의 해당 단백질 사이의 정규화된 아미노산 변화 빈도를 분석하는 것이다(Schulz and Schirmer, Principles of Protein Structure, Springer-Verlag, New York (1979)). 이러한 분석에 따르면, 아미노산의 그룹은 그룹 내의 아미노산이 서로 우선적으로 교환되고, 따라서 전체 단백질 구조에 미치는 영향이 서로 가장 유사한 것으로 정의될 수 있다(Schulz and Schirmer, *supra*).

[0172] 아미노산은 광범위하게 "방향족(aromatic)" 또는 "지방족(aliphatic)"으로 분류된다. 방향족 아미노산은 방향족 고리를 포함한다. "방향족" 아미노산의 예에는 히스티딘(H 또는 His), 페닐알라닌(F 또는 Phe), 티로신(Y 또는 Tyr) 및 트립토판(W 또는 Trp)이 포함된다. 비방향족 아미노산은 광범위하게 "지방족"으로 분류된다. "지방족" 아미노산의 예는 글리신(G 또는 Gly), 알라닌(A 또는 Ala), 발린(V 또는 Val), 루이신(L 또는 Leu), 이소루이신(I 또는 Ile), 메티오닌(M 또는 Met), 세린(S 또는 Ser), 트레오닌(T 또는 Thr), 시스테인(C 또는 Cys), 프롤린(P 또는 Pro), 글루탐산(E 또는 Glu), 아스파르트산(D 또는 Asp), 아스파라긴(N 또는 Asn), 글루타민(Q 또는 Gln), 라이신(K 또는 Lys) 및 아르기닌(R 또는 Arg)을 포함한다.

[0173] 지방족 아미노산은 4개의 서브그룹으로 세분될 수 있다. "큰 지방족 비극성 서브그룹(large aliphatic non-polar sub-group)"은 발린, 루이신 및 이소루이신으로 구성된다. "지방족 약한 극성 서브그룹(aliphatic slightly-polar sub-group)"은 메티오닌, 세린, 트레오닌 및 시스테인으로 구성된다. "지방족 극성/하전 서브그룹(aliphatic polar/charged sub-group)"은 글루탐산, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루타민, 라이신 및 아르기닌으로 구성된다. "작은 잔기 서브그룹(small-residue sub-group)"은 글리신 및 알라닌으로 구성된다. 하전/극성 아미노산의 그룹은 3개의 서브그룹으로 세분될 수 있다: 라이신과 아르기닌으로 구성된 "양전하 서브그룹", 글루탐산 및 아스파르트산으로 구성된 "음전하 서브그룹", 및 아스파라긴 및 글루타민으로 구성된 "극성 서브그룹".

[0174] 방향족 아미노산은 2개의 서브그룹으로 세분될 수 있다: 히스티딘 및 트립토판으로 구성된 "질소 고리 서브그룹"과 페닐알라닌 및 티로신으로 구성된 "페닐 서브그룹".

[0175] 보존적 아미노산 치환의 예는 전술된 서브그룹 내의 아미노산의 치환, 예를 들면, 양전하가 유지될 수 있도록

아르기닌의 라이신으로의 치환, 또는 그 반대, 음전하가 유지될 수 있도록 아스파르트산의 글루탐산으로의 치환, 또는 그 반대, 유리 -OH가 유지될 수 있도록 트레오닌의 세린으로의 치환, 및 유리 $-NH_2$가 유지될 수 있도록 아스파라긴의 글루캄산으로의 치환을 포함한다.

[0176] "반보존적(semi-conservative) 돌연변이"는 전술된 동일한 그룹 내에 속하나, 동일한 하위그룹에 속하지 않는 아미노산의 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 아스파라긴의 아스파르트산으로의 치환, 또는 라이신의 아스파라긴으로의 치환은 도일한 그룹 내에 속하나, 상이한 서브그룹에 속하는 아미노산을 포함한다. "비보존적(non-conservative) 돌연변이"는 서로 다른 그룹 간의 아미노산 치환, 예를 들면, 트립토판의 라이신으로의 치환, 또는 세린의 페닐알라닌으로의 치환 등을 포함한다.

[0177] 또한, 하나 이상의 아미노산이 전술된 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 폴리펩티드에 삽입될 수 있다. 임의의 갯수의 임의의 적합한 아미노산이 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 폴리펩티드의 아미노산 서열 내로 삽입될 수 있다. 이와 관련하여, 1개 이상(예를 들어, 2개 이상, 5개 이상, 또는 10개 이상의 아미노산), 그러나 20개 이하(예를 들어, 18개 이하, 15개 이하, 또는 12개 이하) 아미노산)의 아미노산이 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 폴리펩티드의 아미노산 서열에 삽입될 수 있다. 바람직하게는, 1-10개의 아미노산(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산)이 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 폴리펩티드의 아미노산 서열 내로 삽입될 수 있다. 이와 관련하여, 아미노산(들)은 임의의 적합한 위치에서 전술된 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 폴리펩티드 중 임의의 하나에 삽입될 수 있다. 일부 구체예에서, 아미노산(들)은 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 폴리펩티드의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2, 또는 CDR3)에 삽입되고; 다른 구체예에서, 아미노산은 프레임워크 영역에 삽입된다.

[0178] 본원에 구체적으로 제공된 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 Dectin-2 결합제(예를 들어, 본원에 제공된 결합제 중 하나)와 경쟁하고, 바람직하게는 상기 Dectin-2 결합제의 생물학적 활성을 유지하는 Dectin-2 결합제(예를 들면, 항체 또는 항체 단편)가 또한 제공된다.

[0179] Dectin-2 결합제의 "생물학적 활성(biological activity)"은 예를 들어 Dectin-2 또는 특정 Dectin-2 에피토프에 대한 결합 친화도, 약동학 및 교차 반응성(예를 들면, Dectin-2 단백질의 비-인간 상동체(homolog) 또는 병렬상동체(orgholog)와의 교차 반응성, 또는 다른 단백질 또는 조직과의 교차 반응성)을 의미한다. 일부 구체예에서, Dectin-2 결합제의 생물학적 활성은 인 비보 및/또는 인 비트로에서 Dectin-2 활성을 증가시키는 능력을 포함한다. Dectin-2 활성의 예는 전염증성 사이토카인의 증가된 또는 증진된 발현 및/또는 생산, CD40, CD86 및 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자와 같은 공동자극(co-stimulatory) 분자의 증가된 발현 및 증가된 식세포 작용이 있다. 전염증성 사이토카인의 예로는 종양 괴사 인자(TNF) 알파, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-23p19, IFNγ, IL-12p40 및 IL-12p70이 있다.

[0180] Dectin-2 활성(예를 들면, Dectin-2 매개 신호전달)과 관련하여 사용된 용어 "증가(increase)" 또는 "증진(enhance)"은 이러한 결합 또는 신호전달을 임의의 방식으로 임의의 정도까지 증가 또는 증진시키는 것을 의미한다(예를 들면, 아고니스트(agonist)로 작용함). 일부 구체예에서, Dectin-2 매개 신호전달은 결핍된 Dectin-2 활성과 관련된 질환 또는 질환의 임의의 증상을 감소 또는 경감시키거나 증진된 Dectin-2 활성으로부터의 유익을 얻거나, 또는 그러한 질병 또는 질환의 진행 또는 중증도를 역전시키거나, 둔화시키거나, 또는 중단시키기에 충분히 증가된다. 본 발명의 Dectin-2 결합제는 Dectin-2 작용제(agent)의 부재 하에 Dectin-2 발현 세포에서의 Dectin-2의 활성과 비교하여, 바람직하게는 적어도 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 약 300%, 또는 전술된 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위만큼 Dectin-2의 활성을 증가시킨다.

[0181] 당해 분야에서 인정되는 항원 결합제의 기타 생물학적 특성 또는 특징은 예를 들어 결합력, 선택성, 용해도, 폴딩, 면역독성, 발현 및 제형을 포함한다. 전술된 특성 또는 특징은 ELISA, 경쟁 ELISA, 표면 플라즈몬 공명 분석(BIACORE™) 또는 KINEXA™, 인 비트로 또는 인 비보 중화 분석, 수용체-리간드 결합 분석, 사이토카인 또는 성장 인자 생산 및/또는 분비 분석, 및 신호 전달(signal transduction) 및 면역조직화학 분석을 포함하나, 이에 한정되지 않는 표준 기법을 이용하여 관찰, 측정 및/또는 평가될 수 있다.

[0182] 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제(예를 들어, 항체 또는 항체 단편)는 Dectin-2 결합제에 노출되지 않은 골수 계통의 세포에서의 Dectin-2 발현 대비, 골수 계통의 세포, 예를 들어 단핵세포, 대식세포 및 수지상 세포에서 Dectin-2 발현을 증가시키거나 증진시킨다. 이러한 Dectin-2 발현의 증가 또는 증진은 증가된 선천적 면역 반응을 가져올 수 있다. 특정 이론에 얽매이지 않고, Dectin-2 신호 전달 경로의 활성화는 예를 들어 식세포 활성을 증가시키고 MAPK 및 NF-κB 신호 전달 경로를 활성화하여 전염증성 사이토카인, 예를 들면, TNFα, IL-1

β, IL-2, IL-6, IL-23p19, IFNγ, IL-12p40 및 IL-12p70의 생산을 초래하는 것으로 알려져 있다.

[0183] 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제(예를 들어, 항체 또는 항체 단편)는 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)을 나타낸다. ADCC는 면역계의 이펙터 세포가 막 표면 항원에 특이적 항체가 결합된 표적 세포를 용해시키는 것인 세포 매개 면역 방어 기전이다. ADCC는 표적을 용해하나, 다른 세포를 필요로 하지 않으며 적응성 면역 반응의 일부인 면역 보체 시스템과 독립적이다.

[0184] 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제(예를 들어, 항체 또는 항체 단편)는 항체 의존성 세포 매개 식세포 작용(ADCP)을 촉진한다. ADCP는 단핵세포 및 대식세포와 같은 식세포 잠재력을 가진 이펙터 세포가 표적 세포를 내재화할 수 있는 세포 과정이다. 일단 식균되면, 표적 세포는 파고솜(phagosome) 내에 존재하고, 파고솜이 리소좀과 융합하여 산소 의존성 또는 독립성 메커니즘을 통해 표적 세포의 분해를 개시한다. 이 기능은 옵소닌화(opsonization) 또는 표적 세포와 식세포 사이의 브릿지로 작용하는, 결합제에 의한 표적 세포의 식별에 의존적이다. 메카니즘 측면에서, 상기 결합제는 항원 인식 도메인을 통해 표적 세포 상의 동족(cognate) 항원에 결합하고, 그 후, 그의 Fc 영역을 갖는 표적으로 식세포를 동원한다. 식세포의 Fc 수용체에 일단 결합되면 표적 세포가 섭취되고 분해된다. 이 과정은 또한 면역 반응을 개시하고 추진하는 데 도움이 되는 이펙터 세포에 의한 가용성 인자의 생산으로 이어진다.

[0185] 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제(예를 들어, 항체 또는 항체 단편)는 보체 의존성 세포독성(CDC)을 나타낸다. CDC는 IgG 및 IgM 항체의 이펙터 기능이다. 상기 결합제가 표면 항원에 결합되면 고전적 보체 경로가 촉발되어 막 공격 복합체(MAC)의 형성 및 표적 세포 용해를 초래한다.

[0186] 일부 구체예에서, 상기 결합제는, 돌연변이가 없는 원형(native) Fc 영역을 갖는 결합체 또는 항체 대비, 하나 이상의 Fc 수용체(예를 들면, FcγRI(CD64), FcγRIIA(CD32A), FcγRIIB(CD32B), FcγRIIIA(CD16a) 및/또는 FcγRIIIB(CD16b))에 대한 조절된 결합(예를 들어, 증가된 결합 또는 감소된 결합)을 초래하는, Fc 영역에 하나 이상의 변형(예를 들어, 아미노산 삽입, 결실, 및/또는 치환)을 함유하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 결합제는 FcγRIIB에 대한 Fc 영역의 결합을 감소시키는 Fc 영역 중 하나 이상의 변형(예를 들어, 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환)을 함유한다. 일부 구체예에서, 상기 결합제는, 돌연변이가 없는 원형 Fc 영역을 갖는 결합제 또는 항체와 비교하여 FcγRI(CD64), FcγRIIA(CD32A), 및/또는 FcRγIIIA(CD16a)에 대한 동일한 결합을 유지하거나 또는 증가된 결합을 가지면서, FcγRIIB에 대한 결합을 감소시키는 항체의 Fc 영역 중 하나 이상의 변형(예를 들어, 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환)을 함유한다. 일부 구체예에서, 상기 결합제는 FcγRIIB에 대한 Fc 영역의 결합을 증가시키는 Fc 영역 중 하나 이상의 변형을 함유한다. 일부 구체예에서, 변형은 항체 이펙터 기능을 실질적으로 감소시키거나 제거한다.

[0187] Fc 영역 돌연변이는 CH2 도메인, CH3 도메인 또는 이들의 조합에 존재할 수 있다. "원형 Fc 영역(native Fc region)"은 "야생형(wild-type) Fc 영역"과 동의어이며 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일하거나 원형 항체에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다 원형 인간 Fc 영역은 원형 서열 인간 IgG1 Fc 영역, 원형 서열 인간 IgG2 Fc 영역, 원형 서열 인간 IgG3 Fc 영역, 및 원형 서열 인간 IgG4 Fc 영역, 및 이들의 천연 변이체를 포함한다. 원형 서열 Fc는 Fc의 다양한 동종이형(allotype)을 포함한다(예를 들어, Jefferis et al., mAbs, 1(4): 332-338 (2009) 참조).

[0188] 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 IgG (예를 들어, IgG1) Fc 영역 또는 적어도 그의 CH2 도메인을 포함한다(예를 들어, IgG1의 CH1, CH2, 및 CH3 영역, 및 그러나, 상이한 Ig, 예를 들어 IgG2로부터의 힌지 영역을 포함하는 키메라 Fc). 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 하기 돌연변이 또는 돌연변이 그룹 중 하나 이상: SD (S239D), SDIE (S239D/I332E), SE (S267E), SEER (S267E/E345R), SELF (S267E/L328F), SDIEAL (S239D/I332E/A330L), GA (G236A), ALIE (A330L/I332E), GASDALIE (G236A/S239D/A330L/I332E), V9 (G237D/P238D/P271G/A330R), LALA (L234A/L235A), CS (C219S), NA (N297A), 및 V11(G237D/P238D/H268D/P271G/A330R), 및/또는 아미노산 E345R, E233, G237, H2638, P271, N297, L328 및 A330에서의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 모든 넘버링은 인간 IgG(예: IgG1)의 EU 넘버링을 나타낸다; 그러나, 상이한 Ig(예를 들어, 키메라 Ig)의 상응하는 위치에서 동일한 돌연변이가 이용될 수 있다. 일 구체예에서, 돌연변이는 SD이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 SDIE이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 SE이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 SELF이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 SDIEAL이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 GA이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 ALIE이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 GASDALIE이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 V9이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 LALA이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 CS이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 V11이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 E345R이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 NA이다. 일 구체예에서, 돌연변이는 SEER이

다. 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 G236A, LALA 및/또는 CS 돌연변이를 갖는 Fc 영역을 포함하며, 선택적으로, 상기 Fc 영역은 비푸코실화(afucosylated)(즉, 비-푸코실화)된다. 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 전술된 돌연변이 또는 돌연변이의 그룹 중 하나 이상을 갖는 Fc 영역을 포함하고, 상기 Fc 영역은 비푸코실화된다. Fc 수용체 결합을 조절하기 위한 추가의 Fc 영역 변형이 예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된, 미국 특허 출원 공개 2016/0145350 및 미국 특허 7,416,726 및 5,624,821에 기재된다.

[0189] 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 본원에 기재된 결합제 1이다(VH 및 VL 영역이 각각 서열번호 243 및 283임). 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 Fc 영역을 추가로 포함하는 결합제 1이다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 1이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 1이고, 상기 Fc 영역은 IgG2이다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 1이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, SE 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 1이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, E345R 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 1이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, SEER 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 1이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, NA 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 1이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, GA 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 1이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, GA 돌연변이를 포함하고, 또한 비푸코실화된다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 1이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, 비푸코실화된다.

[0190] 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 본원에 기재된 결합제 20이다(VH 및 VL 영역은 각각 서열번호 261 및 302임). 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 Fc 영역을 추가로 포함하는 결합제 20이다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 IgG2이다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, 비푸코실화된다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, GA 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, LALA 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, NA 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, CS 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 IgG2이고, CS 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 E345R 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 20이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, GA 돌연변이를 포함하고, 또한 비푸코실화된다.

[0191] 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 본원에 기재된 결합제 23a이다(VH 및 VL 영역은 각각 서열번호 265 및 305임). 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 Fc 영역을 추가로 포함하는 결합제 23a이다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 23a이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 23a이고, 상기 Fc 영역은 IgG2이다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 23a이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, 비푸코실화된다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 23a이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, E345R 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 23a이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, GA 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 23a이고, 상기 Fc 영역은 NA 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 23a이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, GA 돌연변이를 포함하고, 또한 비푸코실화된다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 23a이고, 상기 Fc 영역은 IgG2이고, CS 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 결합제 23a이고, 상기 Fc 영역은 LALA 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 본원에 기재된 결합제 23b(각각 VH 및 VL 영역이 서열번호 324 및 305임)이고, 상기 Fc 영역은 IgG1이고, 중쇄 가변 영역은 D101E 돌연변이(Kabat 넘버링)를 포함한다.

[0192] 일부 구체예에서, 상기 결합제의 Fc 영역은 원형 비-변형된 Fc 영역과 비교하여 Fc 영역의 변경된 글리코실화 패턴을 갖도록 변형된다.

[0193] 인간 면역글로불린은 각 중쇄의 Cγ2 도메인에 있는 Asn297 잔기에서 글리코실화된다. 이 *N*-결합 올리고당은 코어 7당류, N-아세틸글루코사민4만노오스3(GlcNAc4Man3)으로 구성된다. 엔도글리코시다제 또는 PNGase F를 이용한 7당류의 제거는 Fc 영역의 구조적 변화를 유도하는 것으로 알려져 있으며, 이는 활성화 FcγR에 대한 결합 친화도를 현저히 감소시키고 이펙터 기능을 감소시킬 수 있다. 코어 7당류는 종종 갈락토오스, 이분(bisecting) GlcNAc, 푸코오스 또는 시알산으로 장식되며, 이는 활성화 및 억제 FcγR에 대한 Fc 결합에 차별적으로 영향을 미친다. 또한, α2,6-시알화는 생체내 항염증 활성을 증진시키는 반면, 탈푸코실화(defucosylation)는 Fcγ

RIIIa 결합을 개선하고 항체 의존성 세포 세포독성 및 항체 의존성 식균 작용을 10배 증가시키는 것으로 입증되었다. 따라서 특정 글리코실화 패턴을 이용하여 염증 이펙터 기능을 제어할 수 있다.

[0194] 일부 구체예에서, 글리코실화 패턴을 변경하기 위한 변형은 돌연변이이다. 예를 들어, Asn297에서의 치환이다. 일부 구체예에서, Asn297은 글루타민(N297Q)으로 돌연변이된다. FcɣR-조정 신호전달(FcɣR-regulated signaling)을 조절하는 항체로 면역 반응을 관리하는 방법이 예를 들어 미국 특허 7,416,726 및 미국 특허 출원 공보 2007/0014795 및 2008/0286819에 기재되며, 이들은 그 전체가 참조에 의해 본원에 포함된다.

[0195] 일부 구체예에서, 상기 결합제는 비-천연 글리코실화 패턴을 갖는 조작된 Fab 영역을 함유하도록 변형된다. 예를 들어, 하이브리도마는 증가된 FcRɣIIIa 결합 및 이펙터 기능을 가능하게 하는 특이적 돌연변이를 갖는 비푸코실화(afucosylated) mAb, 탈시알화(desialylated) mAb 또는 탈글리코실화 Fc를 분비하도록 유전적으로 조작될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 결합제는 비푸코실화되도록 조작된다.

[0196] 일부 구체예에서, 전체 Fc 영역이 상이한 Fc 영역으로 교환되어, Fab 영역이 비-원형(non-native) Fc 영역에 접합된다. 예를 들어, 일반적으로 IgG1 Fc 영역을 포함하는 아테졸리주맙의 Fab 영역이 IgG2, IgG3, IgG4, 또는 IgA에 접합될 수 있거나, 일반적으로 IgG4 Fc 영역을 포함하는 니볼루맙의 Fab 영역이 IgG1, IgG2, IgG3, IgA1 또는 IgG2에 접합될 수 있다. 일부 구체예에서, 비-원형 Fc 도메인을 갖는 Fc 변형된 결합제는 또한 기재된 Fc 도메인의 안정성을 조절하는 하나 이상의 추가적인 아미노산 변형, 예를 들면, IgG4 Fc 내의 S228P 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 비-원형천연 Fc 도메인을 갖는 Fc 변형된 결합제는 또한 Fc의 FcR로의 결합을 조절하는 본원에 기재된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다.

[0197] 일부 구체예에서, Fc 영역의 FcR로의 결합을 조절하는 변형은 비-변형 Fab와 비교할 때 Fab 영역의 그의 항원에 대한 결합을 변경시키지 않는다. 다른 구체예에서, Fc 영역의 FcR로의 결합을 조절하는 변형은 또한 비-변형 Fab와 비교할 때 Fab 영역의 그의 항원에 대한 결합을 증가시킨다.

[0198] 일부 구체예에서, Fc 영역은 TGFβ1에 결합할 수 있는 TGFβ1(transforming growth factor beta 1) 수용체, 또는 그의 단편의 부착 또는 포함에 의해 변형된다. 예를 들어, 상기 수용체는 TGFβ 수용체 II(TGFβRII)일 수 있다(전체가 본원에 본원에 포함된, 미국 특허 9,676,863 참조). 일부 구체예에서, TGFβ 수용체는 인간 TGFβ 수용체이다. 일부 구체예에서, Fc 영역(예를 들어, IgG)은 TGFβ 수용체(예를 들어, TGFβRII) 세포외 도메인(ECD; 예를 들어, 미국 특허 9,676,863의 서열번호 9의 아미노산 24-159)으로의 C-말단 융합을 갖는다. "Fc 링커"는 TGFβR 세포외 도메인을 Fc 영역(예를 들어, IgG)에 부착시키기 위해 사용될 수 있고, 예를 들면, G_4S_4G 링커일 수 있다. Fc 링커는 표적에 대한 결합 특이성을 유지하면서 분자의 적절한 3차원 폴딩을 허용하는 짧고 유연한 펩티드일 수 있다. 일부 구체예에서, TGFβ 수용체의 N-말단은 (Fc 링커의 존재 또는 부재 하에) Fc 영역에 융합된다. 일부 구체예에서, 면역글로불린 중쇄의 C-말단은 예를 들면, TGFβ 수용체의 N-말단에서 (Fc 링커의 존재 또는 부재 하에) TGFβ 수용체에 융합된다. 일부 구체예에서, 항체 중쇄의 C-말단 라이신 잔기가 알라닌으로 돌연변이된다.

[0199] 상기 Dectin-2 결합제는 Dectin-2 단백질 또는 그의 에피토프에 대해 임의의 적합한 친화도를 가질 수 있다. 용어 "친화도"는 두 물질의 가역적 결합에 대한 평형 상수를 의미하고 해리 상수(K_D)로 표현된다. 리간드에 대한 결합제의 친화도, 예를 들면, 에피토프에 대한 항체의 친화도는 예를 들어, 약 1 피코몰(pM) 내지 약 1 마이크로몰(μM)(예를 들어, 약 1 피코몰(pM) 내지 약 1 나노몰(nM), 또는 약 1 nM 내지 약 1 마이크로몰(μM))일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 1 마이크로몰 이하의 K_D(예를 들어, 0.9 μM, 0.8 μM, 0.7 μM, 0.6 μM, 0.5 μM, 0.4 μM, 0.3 μM, 0.2 μM, 0.1 μM, 0.05 μM, 0.025 μM, 0.01 μM, 0.001 μM, 또는 전술된 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)로 인간 Dectin-2 단백질에 결합할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 200 나노몰 이하(예를 들어, 190 nM, 175 nM, 150 nM, 125 nM, 110 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 75 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 또는 전술된 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)의 K_D로 인간 Dectin-2 단백질에 결합할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 1 나노몰 이하(예를 들어, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, 0.025 nM, 0.01 nM, 0.001 nM, 또는 전술된 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)의 K_D로 인간 Dectin-2 단백질에 결합할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 200pM 이하(예를 들어, 190 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 110 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 75 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 25 pM, 20 pM, 15 pM, 10 pM, 5 pM, 1 pM, 또는 전술된 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)의 K_D로 인간 Dectin-2 단백

질에 결합할 수 있다.

[0200] 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 또한 동물 모델에서 개발을 위해 유용한 Dectin-2 단백질의 비-인간 종에 결합한다(예를 들어, tox screen 등). 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 전술된 바와 같은 인간 Dectin-2에 대한 친화도를 갖고, 또한 인간 Dectin-2에 대한 친화도의 전술된 범위 내에 있는, 시아노몰구스 원숭이 또는 랫트 Dectin-2에 대한 친화도를 갖는다.

[0201] 목적 항원 또는 에피토프에 대한 면역글로불린 친화도는 임의의 당업계에서 인정된 분석을 이용하여 측정될 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어, FACS (fluorescence activated cell sorting), 분리 가능한 비드(예: 자기 비드), 표면 플라즈몬 공명(SPR), 용액상 경쟁(solution phase competition)(KINEXA™), 항원 패닝(antigen panning) 및/또는 ELISA를 포함한다(Janeway et al. (eds.), *Immunobiology, 9th Ed.*, Garland Publishing, New York, NY (2017) 참조). 일부 구체예에서, 상기 결합제(예를 들어, 항체 또는 항원-결합 항체 단편)는 SPR에 의해 결정되거나 용액-상 경쟁 분석에 의해 결정된, 전술된 바와 같은 인간 Dectin-2에 대한 친화도를 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 결합제(예를 들어, 항체 또는 항원-결합 항체 단편)는 ELISA에 의해 결정되거나 FACS에 의해 결정된, 전술된 바와 같은 인간 Dectin-2에 대한 친화도를 갖는다.

[0202] *핵산*

[0203] 본 발명은 또한 Dectin-2 결합제의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 제공한다.

[0204] 용어 "핵산 서열"은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고, 비천연 또는 변경된 뉴클레오티드를 함유할 수 있는 DNA 또는 RNA의 중합체, 즉 폴리뉴클레오티드를 포괄하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "핵산" 및 "폴리뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드(RNA) 또는 데옥시리보뉴클레오티드(DNA)인 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태를 의미한다. 이러한 용어는 분자의 1차 구조를 의미하므로 이중 및 단일 가닥 DNA, 이중 및 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이 용어는 균등물로서, 뉴클레오티드 유사체로 만들어진 RNA 또는 DNA의 유사체, 및 변형된 폴리뉴클레오티드, 예를 들어, 메틸화 및/또는 캡핑된 폴리뉴클레오티드와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 변형된 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 핵산은 일반적으로 포스페이트 결합을 통해 연결되어 핵산 서열 또는 폴리뉴클레오티드를 형성하지만, 다수의 기타 결합이 당해 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 포스포로티오에이트, 보라노포스페이트, 등).

[0205] 핵산은 벡터의 일부일 수 있다. 따라서, 또한 Dectin-2 결합제의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 또는 둘 모두를 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 벡터가 제공된다. 임의의 타입의 벡터, 특히 세포에서 폴리펩티드를 발현시키는 데 유용한 발현 벡터가 사용될 수 있다. 벡터는 예를 들어 플라스미드, 에피솜, 코스미드, 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스 또는 아데노바이러스), 또는 파아지일 수 있다. 적합한 벡터 및 벡터 제조 방법이 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 3rd edition*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), 및 Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994) 참조).

[0206] 벡터는 바람직하게는 숙주 세포에서 코딩 서열의 발현을 제공하는, 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화 신호, 전사 종결자, 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 등과 같은 발현 조절 서열을 포함한다. 예시적인 발현 조절 서열은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)에 기술된다.

[0207] 다양한 상이한 공급원으로부터의 구성적, 유도성 및 억제성 프로모터를 비롯한 다수의 프로모터가 당해 분야에 잘 알려져 있다. 프로모터의 대표적인 공급원은 예를 들어 바이러스, 포유동물, 곤충, 식물, 효모 및 박테리아를 포함하고, 이러한 공급원으로부터의 적합한 프로모터는 예를 들어 ATCC(American Type Culture Collection)와 같은 기탁기관 및 기타 상업적 또는 개별적 출처로부터 용이하게 입수가능하다. 프로모터는 단방향성(즉, 하나의 방향으로 전사를 개시함) 또는 양방향성(즉, 3' 또는 5' 방향으로 전사를 개시함)일 수 있다. 프로모터의 비한정적 예는 예를 들어 T7 박테리아 발현 시스템, pBAD(araA) 박테리아 발현 시스템, CMV (cytomegalovirus) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터를 포함한다. 유도성 프로모터는 예를 들어 Tet 시스템(미국 특허 5,464,758 및 5,814,618), Ecdysone 유도성 시스템(No et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, *93*: 3346-3351 (1996)), T-REX™ 시스템 (Invitrogen, Carlsbad, CA), LACSWITCH™ 시스템(SStratagene, San Diego, CA), 및 Cre-ERT 타목시펜 유도성 재조합효소 시스템(Indra et al., *Nuc. Acid. Res.*, *27*: 4324-4327

(1999); *Nuc. Acid. Res.*, *28*: e99 (2000); U.S. Patent 7,112,715; and Kramer & Fussenegger, *Methods Mol. Biol.*, *308*: 123-144 (2005))을 포함한다.

[0208] 본원에 사용된 용어 "인핸서"는 예를 들어, 그에 작동가능하게 연결된 핵산 서열의 전사를 증가시키는 DNA 서열을 의미한다. 인핸서는 핵산 서열의 코딩 영역에서 수 킬로베이스 떨어져 위치할 수 있고, 조절 인자의 결합, DNA 메틸화 패턴 또는 DNA 구조의 변화를 매개할 수 있다. 다양한 상이한 공급원으로부터의 다수의 인핸서가 당해 분야에서 (예를 들어, ATCC와 같은 기탁기관 및 기타 상업적 또는 개별 공급원으로부터의) 클로닝된 폴리뉴클레오티드로서, 또는 그 내에 포함되어 입수가능하다. 프로모터(예: 일반적으로 사용되는 CMV 프로모터)를 포함하는 다수의 폴리뉴클레오티드는 또한 인핸서 서열을 포함한다. 인핸서는 코딩 서열의 상류, 그 내부, 또는 하류에 위치할 수 있다.

[0209] 벡터는 또한 "선택마커 유전자(selectable marker gene)"를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "선택마커 유전자"는 상응하는 선택제의 존재 하에 핵산 서열을 발현하는 세포가 그의 존재로 또는 부재에 따라 특이적으로 선택될 수 있게 하는 핵산 서열을 의미한다. 적합한 선택마커 유전자는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO 1992/008796 및 WO 1994/028143; ; Wigler et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 3567-3570 (1980); O'Hare et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 1527-1531 (1981); Mulligan & Berg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 2072-2076 (1981); Colberre-Garapin et al., *J. Mol. Biol.*, 150: 1-14 (1981); Santerre et al., *Gene*, 30: 147-156 (1984); Kent et al., *Science*, *237*: 901-903 (1987); Wigler et al., *Cell*, 11: 223-232 (1977); Szybalska & Szybalski, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 48: 2026-2034 (1962); Lowy et al., *Cell*, 22: 817-823 (1980); 및 미국특허 5,122,464 및 5,770,359에 기술된다.

[0210] 일부 구체예에서, 벡터는 숙주 세포에서 복제할 수 있고, 적절한 선택 압력의 존재 하에 숙주 세포 내에서 DNA의 염색체외 세그먼트로서 유지되는 "에피솜 발현 벡터(episomal expression vector)" 또는 "에피솜"이다(예를 들어, Conese et al., *Gene Therapy*, 11: 1735-1742 (2004) 참조). 대표적인 상업적으로 이용가능한 에피솜 발현 벡터는 EBNA1 (Epstein Barr Nuclear Antigen 1) 및 EBV (Epstein Barr Virus)의 복제 원점(oriP)을 이용하는 에피솜 플라스미드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. Invitrogen (Carlsbad, CA)의 벡터 pREP4, pCEP4, pREP7 및 pcDNA3.1 및 Stratagene (La Jolla, CA)의 pBK-CMV는 EBNA1 및 oriP 대신 T-항원 및 SV40 복제 원점을 사용하는 에피솜 벡터의 비한정적 예를 나타낸다.

[0211] 다른 적합한 벡터는 숙주 세포의 DNA에 무작위로 통합될 수 있거나, 또는 발현 벡터와 숙주 세포의 염색체 사이의 특이적 재조합을 가능하게 하는 재조합 부위를 포함할 수 있는, 통합 발현 벡터(integrating expression vector)를 포함한다. 이러한 통합 발현 벡터는 원하는 단백질의 발현을 실현하기 위해 숙주 세포 염색체의 내인성 발현 조절 서열을 이용할 수 있다. 부위 특이적 방식으로 통합되는 벡터의 예는 예를 들어 Invitrogen(Carlsbad, CA)의 flp-in 시스템의 구성요소(예: pcDNA™5/FRT) 또는 Stratagene(La Jolla, CA)의 pExchange-6 코어 벡터에서 찾을 수 있는 것과 같은 cre-lox 시스템을 포함한다. 숙주 세포 염색체에 무작위로 통합되는 벡터의 예는 예를 들어 Invitrogen(Carlsbad, CA)의 pcDNA3.1(T-항원의 부재하에 도입된 경우), Millipore(Billerica, MA)의 UCOE, 및 Promega(Madison, WI)의 pCI 또는 pFN10A (ACT) FLEXI™를 포함한다.

[0212] 바이러스 벡터도 사용할 수 있다. 상업적으로 이용 가능한 대표적인 바이러스 발현 벡터는 Crucell, Inc.(Leiden, The Netherlands)로부터 구입가능한 아데노바이러스 기반 Per.C6 시스템, Invitrogen(Carlsbad, CA)의 렌티바이러스 기반 pLP1, 및 Stratagene(La Jolla, CA)의 레트로바이러스 벡터 pFB-ERV plus pCFB-EGSH를 포함하나, 그에 한정되지 않는다.

[0213] *세포*

[0214] 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 서열을 코딩하는 핵산 서열은 동일한 벡터 상에서(즉, 시스(cis)로) 세포에 제공될 수 있다. 단방향성 프로모터를 사용하여 각 핵산 서열의 발현을 제어할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 양방향성 및 단방향성 프로모터의 조합을 사용하여 복수의 핵산 서열의 발현을 제어할 수 있다. 본 발명의 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열은 대안적으로 별개의 벡터 상에서(즉, 트랜스로) 세포 집단에 제공될 수 있다. 각각의 별개의 벡터 내의 각각의 핵산 서열은 동일하거나 상이한 발현 조절 서열을 포함할 수 있다. 별개의 벡터들은 세포에 동시에 또는 순차적으로 제공될 수 있다.

[0215] 본 발명의 아미노산 서열을 코딩하는 핵산(들)을 포함하는 벡터(들)는 그에 의해 코딩되는 폴리펩티드를 발현할 수 있는, 임의의 적합한 원핵 또는 진핵 세포를 포함한 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 따라서, 본 발명은 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드를 발현하는 본 발명의 벡터를 포함하는 인 비트로 (단리된) 세포 또는 세

포주를 제공한다. 바람직한 숙주 세포는 용이하고 안정적으로 성장할 수 있고, 합리적으로 빠른 성장 속도를 가지며, 잘 규명된 발현 시스템을 갖고, 용이하게 효율적으로 형질전환 또는 형질감염될 수 있는 세포이다.

[0216] 적합한 원핵 세포의 예는 바실러스(Bacillus) 속(예: 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 및 바실러스 브레비스(*Bacillus brevis*)), 에스케리키아(*Escherichia*) 속(예: E. coli), 슈도모나스 (*Pseudomonas*) 속, 스트렙토마이세스 (*Streptomyces*)속, 살모넬라 (*Salmonella*) 속, 및 에르위니아 (*Erwinia*) 속으로부터의 세포를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특히 유용한 원핵 세포는 다양한 대장균 균주(예를 들어, K12, HB101(ATCC 번호 33694), DH5α, DH10, MC1061(ATCC 번호 53338), 및 CC102)를 포함한다.

[0217] 바람직하게는, 벡터는 진핵 세포에 도입된다. 적합한 진핵 세포는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 효모 세포, 곤충 세포 및 포유동물 세포를 포함한다. 적합한 효모 세포의 예는 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*), 피키아(*Pichia*), 리노-스포리디움(*Rhino-sporidium*), 사카로마이세스(*Saccharomyces*) 및 스키조사카로마이세스(*Schizosaccharomyces*) 속의 세포를 포함한다. 바람직한 효모 세포는 예를 들어, 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerivisae*) 및 피키아 파스토리스 (*Pichia pastoris*)를 포함한다.

[0218] 적합한 곤충 세포는 예를 들어 Kitts et al., *Biotechniques*, 14: 810-817 (1993); Lucklow, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 4: 564-572 (1993); 및 Lucklow et al., *J. Virol.*, 67: 4566-4579 (1993)에 기술된다. 바람직한 곤충 세포는 Sf-9 및 HI5(Invitrogen, Carlsbad, CA)를 포함한다.

[0219] 바람직하게는, 포유동물 세포가 본 발명에서 사용된다. 다수의 적합한 포유동물 숙주 세포가 당해 분야에 공지되어 있으며, 다수가 ATCC로부터 입수가능하다. 적합한 포유동물 세포의 예는 CHO(Chinese hamster ovary) 세포, 예를 들어 CHO-K1 세포(ATCC No. CCL61), CHO DHFR-세포(Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 4216-4220 (1980)), 인간 배아 신장(HEK) 293 또는 293T 세포(ATCC 번호 CRL1573), 및 3T3 세포(ATCC 번호 CCL92)를 포함하나, 그에 한정되지 않는다. 다른 적합한 포유동물 세포주는 원숭이 COS-1(ATCC 번호 CRL1650) 및 COS-7 세포주(ATCC 번호 CRL1651), 및 CV-1 세포주(ATCC 번호 CCL70)이다. 추가의 예시적인 포유동물 숙주 세포는 형질전환된 세포주를 포함하는 영장류 세포주 및 설치류 세포주를 포함한다. 정상 이배체 세포, 1차 조직의 인 비트로 배양에서 유래한 세포 스트레인 및 1차 외식체(primary explant)도 적합한다. 다른 적합한 포유동물 세포주는 마우스 신경모세포종 N2A 세포, HeLa, 마우스 L-929 세포, 및 BHK 또는 HaK 햄스터 세포주를 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 이들 모두는 ATCC로부터 입수가능하다. 적합한 세포주는 또한 하이브리도마를 포함한다. 적합한 포유동물 숙주 세포를 선택하는 방법 및 세포의 형질전환, 배양, 증폭, 스크리닝 및 정제 방법은 당해 분야에 공지되어 있다.

[0220] 포유동물 세포는 인간 세포일 수 있다. 예를 들어, 포유동물 세포는 인간 림프구 또는 림프구 유래 세포주, 예를 들어 프리(pre)-B 림프구 기원의 세포주일 수 있다. 인간 림프 세포주의 예는 RAMOS (CRL-1596), Daudi (CCL-213), EB-3 (CCL-85), DT40 (CRL-2111), 18-81 (Jack et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 1581-1585 (1988)), Raji cells (CCL-86), 및 이들의 유도체(derivatives)를 포함하나, 그에 한정되지 않는다.

[0221] 본 발명의 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열은 "형질감염(transfection)", "형질전환(transformation)" 또는 "형질도입(transduction)"에 의해 세포 내로 도입될 수 있다. 본원에 사용된 "형질감염", "형질전환" 또는 "형질도입"은 물리적 또는 화학적 방법을 이용하여 숙주 세포 내로 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 도입하는 것을 의미한다. 다수의 형질감염 기술이 당해 분야에서 알려져 있으며, 예를 들어 인산칼슘 DNA 공침(co-precipitation)(예를 들어, Murray E.J. (ed.), *Methods in Molecular Biology, Vol. 7, Gene Transfer and Expression Protocols*, Humana Press (1991) 참조); DEAE-덱스트란; 전기천공; 양이온성 리포솜-매개 형질감염; 텅스텐 입자-촉진 미세 입자 충격(tungsten particle-facilitated microparticle bombardment)(Johnston, Nature, 346: 776-777(1990)); 및 인산스트론튬 DNA 공침(Brash et al., *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987))을 포함한다. 파아지 또는 바이러스 벡터는 적절한 패키징 세포(packaging cell)에서 감염성 입자의 성장 후 숙주 세포에 도입될 수 있으며, 상기 패키징 세포 중 중 다수는 상업적으로 입수가능한다.

[0222] *조성물*

[0223] 본 발명은 Dectin-2 결합제 또는 이를 암호화하는 핵산(들)을, 선택적으로 벡터에, 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한(예를 들어, 생리학적으로 허용가능한) 조성물이고, 담체, 바람직하게는 약학적으로 허용가능한(예를 들어, 생리학적으로 허용가능한) 담체, 및 Dectin-2 결합제 또는 이를 코딩하는 핵산(들)을 포함한다. 임의의 적합한 담체가 본 발명의 맥락 내에서 사용될 수 있고, 이

러한 담체는 당해 분야에 잘 알려져 있다. 담체의 선택은 부분적으로 조성물이 투여될 수 있는 특정한 부위 및 조성물을 투여하기 위해 이용되는 특정한 방법에 의해 결정될 것이다. 조성물은 선택적으로 멸균될 수 있다. 조성물은 보관을 위해 냉동 또는 동결건조될 수 있고 사용 전에 적합한 멸균 담체에서 재구성될 수 있다. 조성물은 예를 들어, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2001)에 기재된 통상적인 기법에 따라 생성될 수 있다.

[0224] 조성물은 IV 투여 또는 체강 또는 기관의 내강으로의 투여와 같은 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 종양내 주사될 수 있다. 주사용 조성물은 일반적으로 약학적으로 허용가능한 담체에 용해되거나 현탁된 활성 성분을 포함할 것이다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물 및 염화나트륨과 같은 하나 이상의 염의 등장성 용액, 예를 들어 링거 용액(Ringer's solution)이 있다. 또한, 멸균 고정유(fixed oil)가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이 목적을 위해 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함한, 블랜드(bland) 고정유를 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다. 이들 조성물은 바람직하게는 멸균되고, 일반적으로 바람직하지 않은 물질을 포함하지 않는다. 이들 조성물은 통상적이고 잘 알려진 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 pH 조절제 및 완충제, 등장성 조절제(toxicity adjusting agent), 예를 들어, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 소듐 락테이트 등과 같은 생리학적 조건에 가깝게 하기 위해 필요한 약학적으로 허용가능한 보조 물질을 함유할 수 있다.

[0225] 조성물은 임의의 적합한 농도의 Dectin-2 결합제 또는 이를 암호화하는 핵산(들)을, 선택적으로 벡터에, 포함할 수 있으며, 일부 구체예에서는 치료 반응을 유도하기에 효과적인 농도로 포함할 수 있다. 농도는 광범위하게 변할 수 있고, 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 니즈에 따라 주로 유체 부피, 점도, 체중 등에 근거하여 선택될 것이다. 특정 구체예에서, 주사용 용액 제형에서 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 본 발명의 Dectin-2 결합제, 임의의 전술된 것을 코딩하는 본 발명의 핵산 서열, 또는 본 발명의 핵산 서열을 포함하는 본 발명의 벡터의 농도는 약 0.1%(w/w) 내지 약 10%(w/w) 범위일 것이다.

[0226] *방법*

[0227] 본원에서 제공된 Dectin-2 결합제는 임의의 적합한 목적을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, Dectin-2 결합제는 Dectin-2 발현 세포에 효능적으로(agonistically) 결합할 수 있고, (예를 들어, 치료 목적을 위해) 그 안의 Dectin-2 신호전달을 활성화 또는 증진시키기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시의 일 양태는 본원에 기재된 바와 같은 Dectin-2 결합제 또는 이를 포함하는 조성물을 포유동물애개 투여하여, 포유동물에서 Dectin-2 신호전달의 활성화 및/또는 증진에 반응성인 질병, 질환, 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0228] 일부 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 항원 제시 세포(APC)를 자극할 수 있다. 자극은 APC에서 Dectin-2 신호전달을 증진시키기에 충분한 용량으로 및 기간 동안 APC를 Dectin-2 결합제와 접촉시켜 자극된 APC를 생성함으로써 일어날 수 있다. 일부 구체예에서, APC는 골수 계통의 세포이다. 골수 계통의 세포의 예는 단핵세포, 대식세포 및 수지상 세포를 포함한다. 일부 구체예에서, 자극된 APC는 적어도 하나의 전염증성 사이토카인을 생성하며, 그 예는 종양 괴사 인자 알파, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-23p19, IFNɣ, IL-12p40, 및 IL-12p70을 포함한다. 일부 구체예에서, 자극된 APC는 Dectin-2 결합제에 의해 접촉되지 않은 APC와 비교하여 증가된 식세포작용을 나타낸다. 일부 구체예에서, 자극된 APC는 암 항원과 접촉되어 항원-접촉된 APC를 생성한다. 암 항원은 예를 들어 암 세포 용해물에 존재하거나 암 세포의 일부일 수 있다. 암 세포 용해물 또는 암 세포는 개체로부터 채취되거나 유래될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 개체는 암을 갖는다.

[0229] 일부 구체예에서, 자극된 APC 또는 항원-접촉된 APC가 개체 내로 도입된다. APC와 접촉하기 위해 사용된 항원이 항원-접촉된 APC를 생성하기 위해 개체로부터 채취하거나 유래되는 것인 구체예에서, 항원-접촉된 APC가 개체 내로 도입될 수 있다. 이러한 자극된 APC 또는 항원-접촉 APC는 상기 개체의 자가 조직일 수 있다.

[0230] 일부 구체예에서, 항원-접촉된 APC는 T 세포와 접촉된다. T 세포는 개체에게 도입될 수 있다. T 세포 및 상기 T 세포와 접촉하는 항원-접촉된 APC는 각각 상기 개체의 자가 조직일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 개체는 암을 갖는다.

[0231] 본원에서 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 경감; 완화; 증상의 감소, 또는 증상, 손상, 질병 또는 질환을 환자에게 보다 견딜 수 있게 하는 것; 증상 진행의 속도 감소; 증상 또는 질병의 빈도 또는 지속기간의 감소; 또는 일부 경우에, 증상의 발생의 예방과 같은 임의의 객관적 또는 주관적인 파라미터를 포함한, 손상, 질병, 병리(예를 들어, 암) 또는 증상의 치료 또는 개선에서의 성공 징후를 의미한다. 증상의 치료 또는 개

선은 예를 들어 신체 검사의 결과를 포함한, 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터에 기반할 수 있다.

[0232] Dectin-2 결합제의 활성과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "감소(reduce)" 또는 "경감(alleviate)"은 실질적으로 Dectin-2 단백질과 연관된 질병 또는 질환 (예: 암)의 진행 또는 중증도를 방지, 예방, 억제, 둔화, 방해, 변경, 제거, 중지 또는 역전시키는 능력을 의미한다.

[0233] 본원에서 사용된 용어 "암", "신생물" 및 "종양"은 자발적이고, 비조절된(uncontrolled) 성장을 보여서, 세포 증식에 대한 제어의 현저한 상실을 특징으로 하는 비정상적인 성장 표현형을 보이는 세포를 의미한다. 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 본 발명의 맥락에서 검출, 분석 및/또는 치료를 위한 목적 세포는 암 세포(예를 들어, 암에 걸린 개체로부터의 암세포), 악성 암세포, 전-전이성(pre-metastatic) 암세포, 전이성 암세포, 및 비-전이성 암세포를 포함한다. 거의 모든 조직의 암이 알려져 있다. 표현 "암 부하(cancer burden)"는 개체에서 암세포의 양 또는 암 부피를 의미한다. 따라서 암 부하를 감소시키는 것은 개체에서 암세포의 수 또는 암세포 부피를 감소시키는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "암세포"는 암세포(예를 들어, 개체가 치료될 수 있는 임의의 암으로부터 유래된 세포, 예를 들어, 암에 걸린 개체로부터 단리된 세포)이거나 또는 암세포, 예를 들면, 암세포의 클론으로부터 유래되는 임의의 세포를 의미한다. 예를 들어, 암세포는 확립된 암 세포주로부터 유래할 수 있고, 암에 걸린 개체로부터 단리된 1차 세포일 수 있고, 암에 걸린 개체로부터 단리된 1차 세포로부터의 자손 세포일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 용어는 또한 암세포의 일부, 예를 들어, 세포내 부분(sub-cellular portion), 세포막 부분, 또는 암세포의 세포 용해물을 의미할 수 있다. 암종, 육종, 교모세포종, 흑색종, 림프종 및 골수종과 같은 고형 종양, 및 백혈병과 같은 순환성 암을 포함한, 다수의 타입의 암이 당업자에게 공지되어 있다.

[0234] 본원에서 사용된 용어 "암"은 고형 종양 암(예: 피부, 폐, 전립선, 유방, 위, 방광, 결장, 난소, 췌장, 신장, 간, 교모세포종, 수모세포종, 평활근육종, 두경부 편평 세포 암종, 흑색종 및 신경내분비) 및 액체 암(예: 혈액암); 암종; 연조직 종양; 육종; 기형종; 흑색종; 백혈병; 림프종; 및 뇌암, 미세 잔존 질환(minimal residual disease)을 포함하고, 원발성 및 전이성 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 형태의 암을 포함한다.

[0235] Dectin-2를 발현하는 세포에 의해 영향을 받을 수 있는 임의의 암은 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료되기에 적합한 암이다. 본원에 사용된 "Dectin-2 발현"은 세포 표면에 Dectin-2 수용체를 갖는 세포를 의미한다.

[0236] 암종(carcinoma)은 상피 조직에서 유래하는 악성 종양이다. 상피 세포는 신체의 외부 표면을 덮고 내부 공동을 감싸며 선 조직의 내벽(lining)을 형성한다. 암종의 예는 선암(유방, 췌장, 폐, 전립선, 위, 위식도 접합부 및 결장의 암과 같은 선(분비) 세포에서 시작되는 암); 부신피질 암종; 간세포 암종; 신세포 암종; 난소 암종; 상피내암(carcinoma in situ); 유관 암종(ductal carcinoma); 유방의 암종; 기저 세포 암종; 편평 세포 암종(예를 들어, 두경부 편평 세포 암종); 이행 세포 암종; 결장 암종; 비인두 암종; 다안 낭포성 신세포 암종(multiocular cystic renal cell carcinoma); 귀리 세포 암종(oat cell carcinoma); 대세포폐암; 소세포폐암; 비소세포폐암; 등을 포함하나, 그에 한정되지 않는다. 암종은 전립선, 췌장, 결장, 뇌(보통 이차 전이), 폐, 유방 및 피부에서 발견될 수 있다.

[0237] 연조직 종양은 결합 조직에서 유래하는 매우 다양한 희귀 종양 그룹이다. 연조직 종양의 예는 폐포 연부 육종; 혈관종성 섬유 조직구종(Angiomatoid Fibrous Histiocytoma); 연골근산화 섬유종; 골격 연골육종; 골격외 점액성 연골육종; 투명 세포 육종; 결합조직형성 소원형세포 종양(Desmoplastic Small Round Cell Tumor); 피부섬유육종 돌기; 자궁내막 기질 종양; 유윙 육종(Ewing's sarcoma); 섬유종증(데스모이드); 영아 섬유육종(fibrosarcoma, infantile); 위장관 기질 종양; 뼈 거대 세포 종양; 건활막 거대 세포 종양; 염증성 근섬유모세포 종양; 자궁 평활근종; 평활근육종; 지방모세포종; 전형적인 지방종; 방추 세포 또는 다형성 지방종; 비정형 지방종; 연골 지방종; 고-분화도 지방육종(well-differentiated liposarcoma); 점액질/원형 세포 지방육종; 다형성 지방육종; 점액질 악성 섬유성 조직구종; 고급 악성 섬유성 조직구종; 점액섬유육종; 악성 말초 신경초 종양; 중피종; 신경 모세포종; 골연골종; 골육종; 원시 신경외배엽 종양; 폐포 횡문근육종; 배아 횡문근육종; 양성 또는 악성 신경초종; 활액 육종; 에반의 종양; 결절성 근막염; 데스모이드형 섬유종증(desmoid-type fibromatosis); 고립성 섬유성 종양;(solitary fibrous tumor); 융기성 피부섬유육종(Dermatofibrosarcoma Protuberans: DFSP); 혈관육종; 유상피 혈관종(Epithelioid Haemangioma: EH); 건활막 거대 세포 종양(TGCT); 색소성 융모 결절성 활막염(PVNS); 섬유성 이형성증; 점액섬유육종; 섬유육종; 활액 육종; 악성 말초 신경초 종양; 신경섬유종; 연조직의 다형성 선종; 및 섬유아세포, 근섬유아세포, 조직구, 혈관 세포/내피 세포 및 신경초 세포로부터 유래된 신생물을 포함한다.

[0238] 육종은 중간엽 기원의 세포, 예를 들어 뼈 또는 연골, 지방, 근육, 혈관, 섬유 조직, 또는 기타 결합 또는 지지

조직을 비롯한 신체의 연조직에서 발생하는 희귀한 타입의 암이다. 상이한 타입의 육종은 암이 형성되는 위치에 근거한다. 예를 들어, 골육종은 뼈에 형성되고 지방육종은 지방에 형성되며 횡문근육종은 근육에 형성된다. 육종의 예는 아스킨 종양(askin's tumor); 포도상 육종(sarcoma botryoides); 연골육종; 유윙 육종(ewing's sarcoma); 악성 혈관내피종; 악성 신경초종(malignant schwannoma); 골육종; 및 연조직 육종(예: 폐포 연부 육종; 혈관육종; 엽상 육종(cystosarcoma phyllodes); 융기성 피부섬유육종(dermatofibrosarcoma protuberans: DFSP); 데스모이드 종양(desmoid tumor); 결합조직성 소원형세포 종양 (desmoplastic small round cell tumor); 상피성 육종(epithelioid sarcoma); 골외 연골육종 (extraskeletal chondrosarcoma); 골외 골육종 (extraskeletal osteosarcoma); 위장관 기질 종양 (GIST); 혈관주위세포종(hemangiopericytoma); 혈관육종(hemangiosarcoma)(보다 일반적으로 "혈관 육종(angiosarcoma)"이라 함); 카포시 육종(kaposi's sarcoma); 평활근육종; 지방육종; 림프관육종; 악성 말초신경초종양(MPNST); 신경섬유육종; 활액육종; 및 미분화 다형성 육종을 포함하나, 그에 한정되지 않는다.

[0239] 기형종(teratoma)은 예를 들면, 모발, 근육, 및 뼈를 포함한, 여러 다른 타입의 조직을 포함할 수 있는 생식 세포 종양의 타입이다(예를 들면, 3개의 배엽, 내배엽, 중배엽 및 외배엽의 일부 및/또는 모두에서 유래된 조직을 포함할 수 있음). 기형종은 여성의 난소, 남성의 정소, 어린이의 꼬리뼈에서 가장 흔하게 발생한다.

[0240] 흑색종은 멜라닌 세포(멜라닌 색소를 만드는 세포)에서 시작되는 암의 형태이다. 흑색종은 점(피부 흑색종)에서 시작될 수 있으나, 눈이나 장과 같은 다른 색소 조직에서도 시작될 수 있다.

[0241] 메르켈 세포 암종(Merkel cell carcinoma)은 일반적으로 살색 또는 청적색 결절로 나타나는 희귀한 타입의 피부암이다. 메르켈 세포 암종은 얼굴, 머리 또는 목에 자주 나타난다. 메르켈 세포 암종은 피부의 신경내분비 암종이라고도 한다. 일부 구체예에서, 메르켈 세포 암종은 투여가 일어날 때 전이되었다.

[0242] 백혈병은 골수와 같은 조혈 조직에서 시작하여 다수의 비정상 혈액 세포가 생성되어 혈류로 들어가는 암이다. 예를 들어, 백혈병은 혈류에서 정상적으로 성숙하는 골수 유래 세포에서 발생할 수 있다. 백혈병은 질병의 발병 및 진행 속도(예를 들면, 급성 대 만성) 및 영향을 받는 백혈구 타입(예를 들면, 골수성 대 림프성)에 따라 명명된다. 골수성 백혈병은 골수성(myelogenous) 또는 골수모구성(myeloblastic) 백혈병이라고도 한다. 림프성 백혈병은 림프모구성(lymphoblastic) 또는 림프구성(lymphocytic) 백혈병이라고도 한다. 림프성 백혈병 세포가 림프절에 모여서 부어오를 수 있다. 백혈병의 예는 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하나, 그에 한정되지 않는다.

[0243] 림프종은 면역계의 세포에서 시작되는 암이다. 예를 들어, 림프종은 림프계에서 정상적으로 성숙하는 골수 유래 세포에서 발생할 수 있다. 림프종에는 두 가지 기본 범주가 있다. 림프종의 한 범주는 리드-스텐버그(Reed-Sternberg) 세포라고 불리는 타입의 세포의 존재로 표시되는, 호지킨(Hodgkin) 림프종(HL)이다. 현재 6종의 인정된 HL이 존재한다. 호지킨 림프종의 예는 결절성 경화형(nodular sclerosis) 전형적 호지킨 림프종(CHL), 혼합 세포형(mixed cellularity) CHL, 림프구-감소형(lymphocyte-depletion) CHL, 림프구-풍부형(lymphocyte-rich) CHL 및 결절성 림프구 우세형(nodular lymphocyte predominant) HL이 있다.

[0244] 림프종의 나머지 범주는 면역계 세포의 크고 다양한 암 그룹을 포함하는, 비호지킨 림프종(NHL)이다. 비호지킨 림프종은 지연형(indolent)(느린 성장) 경과를 갖는 암과 공격적(빠른 성장) 경과를 갖는 암으로 더 나눌 수 있다. NHL에는 현재 61개의 인정된 타입이 있다. 비호지킨 림프종의 예는 AIDS 관련 림프종, 역형성 대세포 림프종(anaplastic large-cell lymphoma), 혈관면역모세포 림프종, 아세포 NK 세포 림프종, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 버킷 유사 림프종(소형 비절단 세포 림프종(small non-cleaved cell lymphoma)), 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종, 피부 T 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 장병증형 T 세포 림프종, 여포성 림프종, 간비장 감마-델타 T 세포 림프종, T 세포 백혈병, 림프모구 림프종, 맨틀 세포 림프종, 변연부 림프종, 비강 T 세포 림프종, 소아 림프종, 말초 T 세포 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 형질전환 림프종, 치료 관련 T 세포 림프종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia)을 포함하나, 그에 한정되지 않는다.

[0245] 뇌암에는 뇌 조직의 모든 암이 포함된다. 뇌암의 예는 신경교종(예를 들어, 교모세포종, 성상세포종, 희돌기신경교종(oligodendrogliomas), 뇌실막종 등), 수막종, 뇌하수체 선종, 및 전정 신경초종, 원시 신경외배엽 종양(수모세포종)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0246] 암의 "병리(pathology)"에는 환자의 웰빙(well-being)을 약화시키는 모든 현상이 포함된다. 이는 비정상적이거나 제어할 수 없는 세포 성장, 전이, 인접 세포의 정상적인 기능 방해, 비정상적인 수준의 사이토카인 또는 기

타 분비 산물의 방출, 염증 또는 면역 반응의 억제 또는 악화, 신생물, 전암(premalignancy), 암(malignancy) 및 림프절과 같은 주변 또는 원격 조직이나 기관의 침습을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0247] 본원에서 사용된, 표현 "암 재발(cancer recurrence)" 및 "종양 재발(tumor recurrence)" 및 그의 문법적 변형은 암 진단 후 신생물 또는 암 세포의 추가 성장을 의미한다. 특히, 암 조직에 추가적인 암세포 증식이 일어나면 재발이 일어날 수 있다. 유사하게, "종양 전파(tumor spread)"는 종양의 세포가 국소 또는 원격 조직 및 기관으로 퍼질 때 발생하므로 종양 전파는 종양 전이를 포함한다. "종양 침습(tumor invasion)"은 종양 성장이 국부적으로 퍼져 정상 기관 기능의 압박, 파괴 또는 방해에 의해 관련 조직의 기능을 손상시킬 때 발생한다.

[0248] 본원에서 사용된, 용어 "전이(metastasis)"는 원래의 암성 종양의 기관과 직접적으로 연결되지 않은, 기관 또는 신체 부위에서 암성 종양의 성장을 의미한다. 전이는 미세전이(micrometastasis)를 포함하는 것으로 이해될 것이며, 이는 원래 암성 종양의 기관에 직접 연결되지 않은 기관 또는 신체 부위에 검출할 수 없는 양의 암세포가 존재하는 것이다. 전이는 또한 암세포가 원래 종양 부위에서 이탈하고 암세포가 신체의 다른 부분으로 이동 및/또는 침습하는 것과 같은 과정의 여러 단계로 정의될 수도 있다.

[0249] 본원에서 사용된 표현 "유효량(effective amoung)" 및 "치료 유효량(therapeutically effective amount)"은 투여 목적인 치료 효과를 생성하는 결합제와 같은 물질의 용량을 의미한다. 정확한 용량은 치료 목적에 따라 다르며 공지된 기법을 이용하여 당업자가 확인할 수 있다 (예를 들면, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition (McGraw-Hill, 2006); and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, (Pharmaceutical Press, London, 2012) 참조).

[0250] 본원에서 사용된, 용어 "수용자(recipient)", "개체(individual)", "개체(subject)", "숙주(host)" 및 "환자(patient)"는 상호교환적으로 사용되며, 진단, 치료 또는 요법이 필요한 임의의 포유동물 개체(예: 인간)를 의미한다. 치료 목적상 "포유동물"은 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠 또는 애완용 동물, 예를 들면, 개, 말, 고양이, 소, 양, 염소, 돼지, 낙타 등을 포함한, 포유동물로 분류되는 모든 동물을 의미한다. 특정 구체예에서, 포유동물은 인간이다.

[0251] 본 명세서에서 사용된, 용어 "투여하는(administering)"은 개체로의 비경구, 정맥내, 복강내, 근육내, 종양내, 병변내, 비강내 또는 피하 투여, 경구 투여, 좌약으로서의 투여, 국소 접촉, 척추강내 투여, 또는 서방 장치, 예를 들면, 미니 삼투압 펌프의 이식을 의미한다.

[0252] 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 본 발명의 Dectin-2 결합제, 전술된 것을 코딩하는 본 발명의 핵산 서열, 또는 본 발명의 핵산 서열을 포함하는 본 발명의 벡터를 포함하는 조성물의 투여는 포유류의 암에 대한 면역 반응을 유도한다. "면역 반응"은 예를 들어, Dectin-2 발현 세포에서 하나 이상의 Dectin-2 연관 경로(신호전달)의 활성화(유도)를 수반할 수 있으며, 이는 Dectin-2 발현 세포에서전염증성 사이토카인의 발현 및/또는 증가된 식세포 작용을 가져올 수 있다.

[0253] 본 발명의 방법은 상기 결합제의 "치료 유효량"을 투여하는 것을 포함한다. "치료 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해, 필요한 투여량 및 기간 동안, 효과적인 양을 의미한다. 치료 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별, 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 원하는 반응을 이끌어내는 결합제의 능력에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 결합제의 치료 유효량은 암에 대한 면역 반응을 증진시키는 양이다.

[0254] 대안적으로, 약리학적 및/또는 생리학적 효과는 예방적일 수 있고, 즉 효과가 질병 또는 그의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다. 이와 관련하여, 본 발명의 방법은 결합제의 "예방 유효량(prophylactically effective amount)"을 투여하는 것을 포함한다. "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과(예를 들어, 질병 발병의 예방)를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 기간 동안 효과적인 양을 의미한다.

[0255] 일반적인 용량은 예를 들어 동물 또는 인간 체중의 kg 당 1 pg 내지 20 mg의 범위일 수 있고(1 pg/kg 내지 20 mg/kg); 그러나, 이 예시적인 범위 미만 또는 초과의 용량은 본 발명의 범위 내에 속한다. 1일 비경구 용량은 총 체중 기준 약 0.00001 μg/kg 내지 약 20 μg/kg(예를 들어, 약 0.001 μg/kg, 약 0.1 μg/kg, 약 1 μg/kg, 약 5 μg/kg, 약 10 μg/kg, 약 100 μg/kg, 약 500 μg/kg, 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 또는 전술된 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)일 수 있고, 바람직하게는 총 체중 기준 약 0.1 μg/kg 내지 약 10 mg/kg (예를 들어, 약 0.5 μg/kg, 약 1 μg/kg, 약 50 μg/kg, 약 150 μg/kg, 약 300 μg/kg, 약 750 μg /kg, 약 1.5

mg/kg, 약 5 mg/kg, 또는 상기 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위), 보다 바람직하게는 총 체중의 약 1 μg/kg 내지 5 mg/kg(예: 약 3 μg/kg, 약 15 μg/kg, 약 75 μg/kg, 약 300 μg/kg, 약 900 μg/kg, 약 2 mg/kg, 약 4 mg/kg, 또는 상기 중 임의의 두 가지에 의해 정의된 범위 값), 및 훨씬 더 바람직하게는 약 0.5 내지 15 mg/kg 체중/일(예를 들어, 약 1 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 1 3 mg/kg, 또는 전술된 값 중 임의의 두 가지에 의해 정의된 범위)일 수 있다. 치료 또는 예방 효능은 치료받은 환자의 주기적 평가에 의해 모니터링될 수 있다. 수일 이상 반복 투여하는 경우 상태에 따라 원하는 질병 증상 억제가 나타날 때까지 반복 투여할 수 있다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있고 본 발명의 범위 내에 속한다. 원하는 투여량은 조성물의 단일 볼루스(bolus) 투여, 조성물의 다중 볼루스 투여, 또는 조성물의 연속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.

[0256] 본 발명의 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드, 본 발명의 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드, 본 발명의 결합제, 임의의 전술된 것을 코딩하는 본 발명의 핵산 서열, 또는 본 발명의 핵산 서열을 포함하는 본 발명의 벡터의 유효량을 포함하는 조성물은 경구, 정맥내, 복강내, 피하, 폐, 경피, 근육내, 비강내, 협측(buccal), 설하 또는 좌제 투여를 포함한 표준 투여 기법을 이용하여 포유동물에게 투여된다. 상기 조성물은 바람직하게는 비경구 투여에 적합하다. 본원에서 사용된 용어 "비경구(parenteral)"는 정맥내, 근육내, 피하, 직장, 질 및 복강내 투여를 포함한다. 보다 바람직하게는, 상기 조성물은 정맥내, 복강내 또는 피하 주사에 의한 말초 전신 전달(peripheral systemic delivery)을 이용하여 포유동물에게 투여된다.

[0257] 일단 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여되면, 본 발명의 결합제의 생물학적 활성은 당해 분야에서 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성은 특정 결합제의 안정성을 결정함으로써 평가될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 결합제(예를 들어, 항체)는 약 30분 내지 45일(예를 들어, 약 30분, 약 45분, 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 1일, 약 5일, 약 10일, 약 15일, 약 25일, 약 35일, 약 40일, 약 45일, 또는 전술된 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)의 인 비보 반감기를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 Dectin-2 결합제는 약 2시간 내지 20일(예를 들어, 약 5시간, 약 10시간, 약 15시간, 약 20시간, 약 2일, 약 3일, 약 7일, 약 12일, 약 14일, 약 17일, 약 19일, 또는 전술된 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)의 인 비보 반감기를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 결합제는 약 10일 내지 약 40일(예를 들어, 약 10일, 약 13일, 약 16일, 약 18일, 약 20일, 약 23일, 약 26일, 약 29일, 약 30일, 약 33일, 약 37일, 약 38일, 약 39일, 약 40일, 또는 전술된 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)의 인 비보 반감기를 갖는다.

[0258] 치료적 용도 외에, 본원에 기술된 결합제는 진단 또는 연구 적용에 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 상기 결합제는 암을 진단하는 방법에 사용될 수 있다. 유사한 방식으로, 상기 결합제는 비정상적인 Dectin-2 발현과 연관된 질병 또는 장애에 대해 테스트되는 개체에서 Dectin-2 단백질 수준을 모니터링하기 위한 분석에서 사용될 수 있다. 연구 적용은 예를 들어, 시료, 예를 들어, 인체 체액 또는 세포 또는 조직 추출물에서 Dectin-2 단백질을 검출하기 위해 상기 결합제 및 표지를 사용하는 방법을 포함한다. 상기 결합제는 검출 가능한 모이어티에 의한 공유결합성 또는 비-공유결합성 표지화와 같은, 변형과 함께 또는 변형 없이 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출 가능한 모이어티는 방사성 동위원소(예: ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, 또는 ^{125}I), 형광 또는 화학발광 화합물(예: 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민 또는 루시페린), 효소(예: 알칼리 포스파타아제, 베타-갈락토시다아제, 또는 호스래디쉬 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase)), 또는 보결분자단(prosthetic group)일 수 있다. 항원-결합제(예를 들어, 항체)를 검출가능한 모이어티에 별도로 접합시키기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법이 본 발명의 상화에서 사용될 수 있다(예를 들어, HHunter et al., *Nature*, 194: 495-496 (1962); David et al., *Biochemistry*, 13: 1014-1021 (1974); Pain et al., *J. Immunol. Meth.*, 40: 219-230 (1981); 및 Nygren, *J. Histochem. and Cytochem.*, 30: 407-412 (1982)).

[0259] Dectin-2 단백질 수준은 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 본 발명의 결합제를 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 방법에는 예를 들어 면역조직화학, 면역형광, 방사선면역분석(RIA) 및 FACS가 포함된다. Dectin-2 단백질의 정상 또는 표준 발현 값은, 예를 들어 Dectin-2 폴리펩티드를 포함하거나 포함하는 것으로 의심되는 시료를 항원-항체 복합체를 형성하기에 적합한 조건에서 Dectin-2 특이적 항체와 조합함으로써 임의의 적합한 기법을 이용하여 확립될 수 있다. 항체는 결합된 항체 또는 비결합 항체의 검출을 용이하게 하기 위해 검출가능한 물질로 직접적으로 또는 간접적으로 표지된다. 적합한 검출가능한 물질은 다양한 효소, 보결분자단, 형광 물질, 발광 물질, 및 방사성 물질을 포함한다(예를 들어, Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, CRC Press, Inc. (1987) 참조). 그 후, 시료 중 발현된 Dectin-2 폴리펩티드의 양을 표준 값과 비

교한다.

[0260] *키트*

[0261] 상기 결합제는 키트, 즉 진단 분석을 수행하기 위한 설명서와 함께 미리 정해진 양의 시약의 포장된 조합으로 제공될 수 있다. 상기 결합제가 효소로 표지된 경우, 키트는 바람직하게는 효소에 필요한 기질 및 보조인자(예를 들면, 검출 가능한 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체)를 포함한다. 또한, 안정화제, 완충제(예를 들어, 차단 완충제 또는 용해 완충제) 등과 같은 기타 첨가제가 키트에 포함될 수 있다. 다양한 시약의 상대적인 양은 분석의 민감도를 실질적으로 최적화하는 시약의 용액 중 농도를 제공하도록 다양할 수 있다. 시약은 용해시 적절한 농도를 갖는 시약 용액을 제공할 부형제를 포함한 건조 분말(일반적으로 동결건조 분말)로 제공될 수 있다.

[0262] *개시의 비한정적 양태의 예*

[0263] 본 명세서에 기술된 본 발명의 구체예를 비롯한 양태는 단독으로 또는 하나 이상의 다른 양태 또는 구체예와 조합하여 유용할 수 있다. 전술한 설명을 한정하지 않으면서, (1)-(33)으로 번호가 부여된, 본 개시의 특정한 비한정적 양태가 하기에 제공된다. 본 개시내용을 읽을 때 당업자에게 명백한 바와 같이, 개별적으로 번호가 부여된 양태들 각각이 이용되거나, 임의의 선행 또는 후행의 개별적으로 번호가 부여된 양태들과 조합될 수 있다. 이는 이러한 양태의 모든 조합에 대한 뒷받침을 제공하도록 의도되나, 하기에 명시적으로 제공된 양태의 조합으로 한정되지 않는다.

[0264] (1) 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하는 Dectin-2 결합제로서,

[0265] 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호 1 내지 30 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열번호 31 내지 64 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2(HCDR2), 및 서열번호 65 내지 103 또는 323 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하거나; 또는

[0266] 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호 104 내지 125 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열번호 126 내지 148 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2(LCDR2), 및 서열번호 149 내지 181 중 어느 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함하는 것인 Dectin-2 결합제.

[0267] (2) 서열번호 243 내지 282 또는 324 중 어느 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그의 CDR; 및 서열번호 283 내지 322 중 어느 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 영역 또는 적어도 그의 CDR을 포함하는, Dectin-2 결합제.

[0268] (3) 서열번호 243 내지 282 또는 324 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드, 및 서열번호 284 내지 322 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 불변 영역 폴리펩티드를 포함하는, Dectin-2 결합제.

[0269] (4) 양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 표 1의 Dectin-2 결합제의 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드, 또는 적어도 그의 CDR을 포함하는 것인 Dectin-2 결합제.

[0270] (5) 양태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합제는 항체, 항체 접합체, 또는 그의 항원-결합 단편인 것인 Dectin-2 결합제.

[0271] (6) 양태 5에 있어서, 상기 결합제는 $F(ab')_2$, Fab', Fab, Fv, scFv, dsFv, dAb 및 단쇄 결합 폴리펩티드로부터 선택된 항체 단편인 것인 Dectin-2 결합제.

[0272] (7) 양태 5에 있어서, 상기 결합제는 항체인 것인 Dectin-2 결합제.

[0273] (8) 양태 5 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE 항체인 것인 Dectin-2 결합제.

[0274] (9) 양태 5 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 IgG 항체인 것인 Dectin-2 결합제.

[0275] (10) 양태 9에 있어서, 상기 IgG 항체는 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 조절된 결합을 초래하는 Fc 영역의 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 것인 Dectin-2 결합제.

[0276] (11) 양태 7 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체 의존성

세포 매개 식세포작용(ADCP), 또는 보체 의존성 세포독성(CDC)을 나타내는 것인 Dectin-2 결합제.

[0277] (12) 양태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합제는 이중특이성 항체, 키메라 항원 수용체(CAR), 키메라 T 세포 수용체, 이중특이성 T-세포 인게이저(engager)인 것인 Dectin-2 결합제.

[0278] (13) 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제의 중쇄 면역글로불린 폴리펩티드를 코딩하는 핵산.

[0279] (14) 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제의 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드를 코딩하는 핵산.

[0280] (15) 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제의 중쇄 면역글로불린 폴리펩티드 및 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드를 코딩하는 핵산.

[0281] (16) 양태 13 내지 15 중 어느 하나의 핵산 서열을 포함하는 벡터.

[0282] (17) 양태 13 내지 15 중 어느 하나의 핵산을, 선택적으로 벡터에, 포함하는 단리된 세포.

[0283] (18) 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제를 제공하는 방법으로서, 상기 방법은 그의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드를 코딩하는 하나 이상의 핵산을 세포에서 인 비트로 발현시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

[0284] (19) 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제 또는 선택적으로 벡터중, 양태 13 내지 15 중 어느 하나의 핵산, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

[0285] (20) Dectin-2 억제 또는 결합에 반응성인 포유동물에서 질병, 장애, 또는 질환의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한, 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제 또는 그를 포함하는 접합체, 또는 양태 19의 조성물.

[0286] (21) 양태 20에 있어서, 상기 질병, 장애 또는 질환이 암인 것인 Dectin-2 결합제 또는 조성물.

[0287] (22) 포유동물에서 면역 반응을 증진하기 위한 약제로서 사용하기 위한, 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제 또는 양태 19의 조성물.

[0288] (23) 양태 22에 있어서, 상기 면역 반응이 항종양 면역 반응인 것인 Dectin-2 결합제.

[0289] (24) Dectin-2 결합 또는 억제에 반응성인 포유동물에서 질병, 장애 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제 또는 그를 포함하는 접합체, 또는 양태 19의 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[0290] (25) 양태 24에 있어서, 상기 질병, 장애 또는 질환은 암인 것인 방법.

[0291] (26) 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제를 발현하는 하이브리도마 또는 세포주.

[0292] (27) 항원 제시 세포(APC)를 자극하는 방법으로서, 상기 방법은 APC를 상기 APC에서 Dectin-2 신호전달을 증진시키기에 충분한 용량으로, 충분한 기간 동안 양태 1 내지 12 중 어느 하나의 Dectin-2 결합제와 접촉시켜, 자극된 APC를 생성하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[0293] (28) 양태 27에 있어서, 상기 APC가 골수계 세포인 것인 방법.

[0294] (29) 양태 28에 있어서, 상기 골수계 세포가 단핵세포, 대식세포 또는 수지상 세포인 것인 방법.

[0295] (30) 양태 27 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 상기 자극된 APC가 적어도 하나의 전염증성 사이토카인을 생성하고 및/또는 Dectin-2 결합제에 의해 접촉되지 않은 APC와 비교하여 증가된 식세포 작용을 나타내는 것인 방법.

[0296] (31) 양태 30에 있어서, 상기 적어도 하나의 전염증성 사이토카인은 TNFα, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-23p19, IFNɣ, IL-12p40, 및 IL-12p40으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0297] (32) 양태 27 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 자극된 APC를 암 항원과 접촉시켜 항원-접촉된 APC를 생성하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[0298] (33) 양태 28 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 암 항원은 암세포 용해물에 존재하거나 또는 암세포의 일부인 것인 방법.

도면의 간단한 설명

[0299] 도 1은 100 ㎍/mL 농도의 특정 가용성 항-Dectin-2 항체에 노출된 GM-CSF-처리 인간 단핵세포에서 분비되는 종

양 괴사 인자 알파(TNFα)(pg/mL))의 막대 그래프이다.

도 2는 25 ㎍/mL 농도의 특정 플레이트-흡착 항-Dectin-2 항체에 노출된 GM-CSF-처리 인간 단핵세포에 의해 분비되는 TNFα(pg/mL)의 막대 그래프이다.

도 3은 각각의 표시된 항체의 상이한 농도(nM)로 자극된 GM-CSF-처리 인간 단핵세포에 의해 분비되는 TNFα(pg/mL)의 그래프이다.

도 4는 각각의 표시된 항체의 상이한 농도(nM)로 자극된 GM-CSF-처리 인간 단핵세포에 의해 분비되는 TNFα(pg/mL)의 그래프이다.

도 5a 및 5b는 각각의 표시된 항체의 상이한 농도(nM)로 자극된 M-CSF-처리 인간 단핵세포에 의해 분비되는 TNFα(pg/mL)의 그래프이다.

도 6은 각각의 표시된 항체의 상이한 농도(nM)로 자극된 M-CSF-처리 인간 단핵세포에 의해 분비되는 TNFα(pg/mL)의 그래프이다.

도 7은 각각의 표시된 항체의 상이한 농도(nM)로 자극된 GM-CSF-처리 인간 단핵세포에 의해 분비되는 TNFα(pg/mL)의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0300] 실시예

[0301] 제조사의 설명서에 따라, RosetteSep™ Human Monocyte Enrichment Cocktail(STEMCELL Technologies Inc.) 및 뒤이어 EasySep™ Human Monocyte Enrichment Kit without CD16 Depletion (STEMCELL Technologies Inc.)를 사용하여 Stanford Blood Center(Palo Alto, CA; 챔버는 백혈구 성분채집술의 부산물임)에서 수득된 LRS 챔버로부터 인간 단핵세포를 단리했다. 단리된 인간 단핵세포를 하기 실험에서 사용하였다.

[0302] *실시예 1*

[0303] 제1 실험에서, 단리된 인간 단핵세포를 100 ng/mL hGM-CSF (PeproTech, Inc.)가 보충된 완전 RPMI 배지(10% FBS, P/S, 글루타민)에서 배양하였다. 2일의 인큐베이션 후, 처리된 단핵세포를 세포 스크레이퍼(cell scraper)로 수확하고 도 1에 나열된 항체 클론 중 하나로 미리 코팅된 TC-처리 96-웰 플레이트(Corning Inc., Corning, NY)에 첨가했다. 표시된 항체를 PBS에 25 ㎍/mL로 희석하고 4℃에서 밤새 인큐베이션하고, 뒤이어, 수회 PBS로 세척하여 이 실험에서 사용된 항체-코팅 96-웰 플레이트를 준비했다. 18시간 인큐베이션 후, 상층액을 수집하고 제조사의 설명서 (Invitrogen eBioscience Human TNF alpha ELISA Ready-SET-Go!)에 따라 ELISA로 TNFα 수준을 측정했다. 제1 실험의 결과가 도 1에 표시된다. 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 다수의 테스트된 항체가 TNFα 발현의 유의한 증가를 유발하였다.

[0304] 테스트된 항체는 하기와 같이 본원에 개시된 결합제 1-40에 해당한다.

표 8

[0305]

테스트 항체	결합제 (VH 및 VL 서열번호)	테스트 항체	결합제 (VH 및 VL 서열번호)
R3H-P1C02	1 (서열번호 243 및 283)	R3H-P1E01	21 (서열번호 262 및 303)
R3H-P3A02	2 (서열번호 244 및 284)	R3C-P2B08	22 (서열번호 263 및 304)
R3H-P3H07	3 (서열번호 245 및 285)	R3C-P1G05	23 (서열번호 264 및 305)
R3M-P2C06	4 (서열번호 246 및 286)	R3H-P1B11	24 (서열번호 266 및 306)
R3C-P1E10	5 (서열번호 247 및 287)	R3H-P2B10	25 (서열번호 267 및 307)
R3H-P1D01	6 (서열번호 248 및 288)	R3C-P3C07	26 (서열번호 268 및 308)
R3H-P1C10	7 (서열번호 249 및 289)	R3H-P3A06	27 (서열번호 269 및 309)
R3H-P2D03	8 (서열번호 250 및 290)	R3H-P3D01	28 (서열번호 270 및 310)
R4H-P1G05	9 (서열번호 251 및 291)	R3M-P2D05	29 (서열번호 271 및 311)
R3M-P1C03	10 (서열번호 252 및 292)	R3C-P2D05	30 (서열번호 272 및 312)
R3H-P2G03	11 (서열번호 253 및 293)	R3H-P2D12	31 (서열번호 273 및 313)
R4H-P1G11	12 (서열번호 254 및 294)	R3H-P2A09	32 (서열번호 274 및 314)
R3H-P1B01	13 (서열번호 255 및 295)	R3H-P2G01	33 (서열번호 275 및 315)
R3C-P1C09	14 (서열번호 256 및 296)	R3M-P3E03	34 (서열번호 276 및 316)
R3H-P1G03	15 (서열번호 257 및 297)	R3H-P3B09	35 (서열번호 277 및 317)

R3M-P3B04	16 (서열번호 258 및 298)	R4C-P1F06	36 (서열번호 278 및 318)
R3H-P2F02	17 (서열번호 259 및 299)	R3H-P2D07	37 (서열번호 279 및 319)
R3M-P3B11	18 (서열번호 256 및 300)	R3M-P3C04	38 (서열번호 280 및 320)
R3M-P1D05	19 (서열번호 260 및 301)	R3H-P1C12	39 (서열번호 281 및 321)
R3H-P1F05	20 (서열번호 261 및 302)	R3C-P1C01	40 (서열번호 282 및 322)

[0306] *실시예 2*

[0307] 제2 실험에서, 단리된 인간 단핵세포를 200 ng/mL hGM-CSF(PeproTech, Inc.)가 보충된 완전 RPMI 배지(10% FBS, P/S, 글루타민)에서 배양하였다. 3일의 인큐베이션 후, 처리된 단핵세포를 세포 스크레이퍼로 수확하고 TC 처리 96-웰 플레이트(Corning Inc., Corning, NY)에 첨가하여, 단핵세포를 100 ㎍/mL의 도 2에 나열된 항체 클론(가용성 형태) 중 하나로 자극하였다. 18시간 인큐베이션 후, 상층액을 수집하고 제조사의 설명서 (Invitrogen eBioscience Human TNF alpha ELISA Ready-SET-Go!)에 따라 ELISA로 TNFα 수준을 측정했다. 제2 실험의 결과가 도 2에 표시된다. 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 다수의 테스트된 항체가 TNFα 발현의 유의한 증가를 유발하였다. 테스트된 항체는 표 8에 표시된 바와 같이 본원에 개시된 결합제에 해당한다.

[0308] *실시예 3*

[0309] 제3 실험에서, 단리된 인간 단핵세포를 200 ng/mL 인간 GM-CSF(PeproTech, Inc.)가 보충된 완전 RPMI 배지(10% FBS, P/S, 글루타민)에서 배양하였다. 6일의 인큐베이션 후, 처리된 대식세포를 세포 스크레이퍼로 수확하고 TC 처리 96-웰 플레이트(Corning Inc., Corning, NY)에 첨가하여, 대식세포를 각각의 표시된 항체의 용량 적정(dose titration)에 의해 자극하였다. 18시간 인큐베이션 후, 상층액을 수집하고 제조사의 설명서 (Invitrogen eBioscience Human TNF alpha ELISA Ready-SET-Go!)에 따라 ELISA로 TNFα 수준을 측정했다. 도 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 다수의 테스트된 항체가 TNFα 발현의 유의한 증가를 유발하였다. 테스트된 항체는, 각각, 예를 들어, IgG1 Fc 도메인 대신 IgG2 Fc 도메인의 사용을 포함한, 도 3에 도시된 항체의 Fc 영역에 대한 특정한 변형을 갖거나 또는 갖지 않는 R3H-P1F05(본원에 개시된 결합제 20에 해당함, (즉, 각각 서열번호 261 및 302의 VH 및 VL 영역을 포함함))였다.

[0310] 구체적으로, R3H-P1F05는 서열번호 326 및 334를 포함하고, R3H-P1F05 hIgG1-G236A는 서열번호 326 및 335를 포함하며, R3H-P1F05 hIgG1-LALA는 서열번호 326, R23 및 336을 포함하고, R3H-P1F05 hIgG1-N297A는 서열번호 326 및 337을 포함하며, 및 R3H-P1F05 hIgG1-C219S는 서열번호 326 및 338을 포함한다.

[0311] *실시예 4*

[0312] 제4 실험에서, 단리된 인간 단핵세포는 인간 GM-CSF(PeproTech, Inc.)가 보충된 완전한 RPMI 배지(10% FBS, P/S, 글루타민)에서 배양하였다. 5일의 인큐베이션 후, 처리된 대식세포를 세포 스크레이퍼로 수확하고 TC 처리 96-웰 플레이트(Corning Inc., Corning, NY)에 첨가하여, 대식세포를 각각의 표시된 항체의 용량 적정에 의해 자극하였다. 20시간 인큐베이션 후, 상층액을 수집하고 제조사의 설명서 (Invitrogen eBioscience Human TNF alpha ELISA Ready-SET-Go!)에 따라 ELISA로 TNFα 수준을 측정했다. 도 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 다수의 테스트된 항체가 TNFα 발현의 유의한 증가를 유발하였다. 테스트된 항체는 각각 도 4에 나타낸 바와 같이 항체의 Fc 영역에 대한 특정 변형을 갖거나 갖지 않는, R3H-P1F05(본원에 개시된 결합제 20에 해당함 (VH 및 VL 영역 각각 서열번호 261 및 302임) 또는 본원에 개시된 결합제 23a (즉, 각각 서열번호 265 및 305인 VH 및 VL 영역을 포함함)에 상응하는 항체)였다.

[0313] 구체적으로, R3H-P1F05는 서열번호 326 및 334를 포함하고, R3H-P1F05-E345R은 서열번호 326 및 339를 포함하며, R3H-P1F05 hIgG1-G236A는 서열번호 326 및 335를 포함하고, 결합제 23a hIgG1은 서열번호 327 및 340을 포함하며, 결합제 23a hIgG1-E345R은 서열번호 327 및 341을 포함하며, 결합제 23a hIgG1-G236A는 서열번호 327 및 342를 포함한다.

[0314] *실시예 5*

[0315] 제5 실험에서, 단리된 인간 단핵세포는 인간 M-CSF(PeproTech, Inc.)가 보충된 완전한 RPMI 배지(10% FBS, P/S, 글루타민)에서 배양하였다. 6일의 인큐베이션 후, 대식세포를 세포 스크레이퍼로 수확하고 TC 처리 96-웰 플레이트(Corning Inc., Corning, NY)에 첨가하여, 대식세포를 각각의 표시된 항체의 용량 적정에 의해 자극하였다. 20시간 인큐베이션 후, 상층액을 수집하고 제조사의 설명서 (Invitrogen eBioscience Human TNF alpha ELISA Ready-SET-Go!)에 따라 ELISA로 TNFα 수준을 측정했다. 도 5a 및 5b에서 볼 수 있는 바와 같이, 다수의

테스트된 항체가 TNFα 발현의 유의한 증가를 유발하였다. 테스트된 항체는 각각 R3H-P1F05 (도 5a)(본원에 개시된 결합제 20에 해당함 (즉, 각각 서열번호 261 및 302인 VH 및 VL 영역을 포함함) 또는 본원에 개시된 결합제 23a (도 5b) (즉, 각각 서열번호 265 및 305인 VH 및 VL 영역을 포함함)에 상응하는 항체)였고, 각각 도 5a 및 5b에 도시된 바와 같이 항체의 Fc 영역에 대한 특정 변형을 갖거나 갖지 않으며, "nf"는 비-푸코실화(non-fucosylated) (즉, 비푸코실화)를 의미한다.

[0316] 구체적으로, 도 5a에서, R3H-P1F05 및 R3H-P1F05-nf는 각각 서열번호 326 및 334를 포함하고, R3H-P1F05 hIgG1-G236A 및 R3H-P1F05 hIgG1-G236A-nf 및 nf는 각각 서열번호 326 및 335를 포함한다. 도 5b에서, 결합제 23a hIgG1 및 결합제 23a hIgG1-nf는 각각 서열번호 327 및 340을 포함하고, 결합제 23a hIgG1-G236A 및 결합제 23a hIgG1-G236A-nf 및 3은 각각 서열번호 327 및 342를 포함한다.

[0317] *실시예 6*

[0318] 제6 실험에서, 단리된 인간 단핵세포는 인간 M-CSF(PeproTech, Inc.)가 보충된 완전한 RPMI 배지(10% FBS, P/S, 글루타민)에서 배양하였다. 5일의 인큐베이션 후, 대식세포를 수확하고 TC 처리 96-웰 플레이트(Corning Inc., Corning, NY)에 첨가하여, 대식세포를 각각의 표시된 항체의 용량 적정에 의해 자극하였다. 20시간 인큐베이션 후, 상층액을 수집하고 제조사의 설명서 (Invitrogen eBioscience Human TNF alpha ELISA Ready-SET-Go!)에 따라 ELISA로 TNFα 수준을 측정했다. 도 6에서 볼 수 있는 바와 같이, 다수의 테스트된 항체가 TNFα 발현의 유의한 증가를 유발하였다. 테스트된 항체는 각각 본원에 개시된 결합제 23a에 상응하는 항체 (즉, 각각 서열번호 265 및 305인 VH 및 VL 영역을 포함함), 또는 본원에 개시된 결합제 23b에 상응하는 항체 (즉, 각각 서열번호 324 및 305인 VH 및 VL 영역을 포함함)였고, 각각 도 6에 도시된 바와 같이 IgG1 도메인 대신 IgG2의 사용을 포함한, 항체의 Fc 영역에 대한 특정 변형을 갖거나 갖지 않는다.

[0319] 구체적으로, 결합제 23a hIgG1은 서열번호 327 및 340을 포함하고, 결합제 23a hIgG1-G236A는 서열번호 327 및 342를 포함하며, 결합제 23b hIgG1은 서열번호 327 및 345를 포함하고, 결합제 23a hIgG2-C129S는 서열번호 327 및 343을 포함하며, 결합제 23a hIgG1-LALA는 서열번호 327 및 344를 포함한다.

[0320] *실시예 7*

[0321] 제7 실험에서, 단리된 인간 단핵세포는 인간 GM-CSF(PeproTech, Inc.)가 보충된 완전한 RPMI 배지(10% FBS, P/S, 글루타민)에서 배양하였다. 3일의 인큐베이션 후, 대식세포를 수확하고, 표시된 항체로 미리 코팅된, TC 처리 96-웰 플레이트(Corning Inc., Corning, NY)에 첨가하였다. 표시된 항체를 PBS에 희석하고 4℃에서 밤새 인큐베이션하고, 뒤이어, 수회 PBS로 세척하여 이 실험에서 사용된 항체-코팅 96-웰 플레이트를 준비했다. 20시간 인큐베이션 후, 상층액을 수집하고 제조사의 설명서 (Invitrogen eBioscience Human TNF alpha ELISA Ready-SET-Go!)에 따라 ELISA로 TNFα 수준을 측정했다. 도 7에서 볼 수 있는 바와 같이, 테스트된 다수의 항체가 TNFα 발현의 유의한 증가를 촉발시켰다. 테스트된 항체는 각각 도 7에 도시된 바와 같이, 항체의 Fc 영역에 대한 특정 변형이 있거나 없는, R3H-P1C02(본원에 개시된 결합제 1에 해당함 (즉, 각각 서열번호 243 및 283의 VH 및 VL 영역을 포함함))였고, "nf"는 비-푸코실화(즉, 비푸코실화)를 의미한다.

[0322] 구체적으로, 각각의 R3H-P1C02 hIgG1 및 R3H-P1C02 hIgG1nf는 서열번호 325 및 328을 포함하고, R3H-P1C02 hIgG1-S267E는 서열번호 325 및 329를 포함하며, R3H-P1C02 hIgG1-E345R은 서열번호 325 및 330을 포함하고, R3H-P1C02 hIgG1-SEER은 서열번호 325 및 331을 포함하며, R3H-P1C02 hIgG1-N297A는 서열번호 325 및 332를 포함하고, R3H-P1C02 hIgG1-G236A 및 R3H-P1C02 hIgG1nf-G236A는 각각 서열번호 325 및 332를 포함한다.

[0323] 수치를 수식하기 위해 본원에서 사용된 용어 "약" 및 "대략"은 수치 주위의 폐쇄 범위를 나타낸다. 따라서, "X"가 값이면, "약 X" 또는 "대략 X"는 0.9X 내지 1.1X, 예를 들어, 0.95X 내지 1.05X 또는 0.99X 내지 1.01X의 값을 나타낸다. "약 X" 또는 "대략 X"에 대한 지칭은 구체적으로 적어도 값 X, 0.95X, 0.96X, 0.97X, 0.98X, 0.99X, 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 및 1.05X를 나타낸다. 따라서, "약 X" 및 "대략 X"는 예를 들어 "0.98X"의 청구항 한정을 교시하고, 그에 대한 발명의 설명 뒷받침을 제공하도록 의도된다.

[0324] 본원에서 인용된, 간행물, 특허 출원 및 특허를 포함하는 모든 참고 문헌은 각 참고 문헌이 개별적으로 및 구체적으로 참조에 의해 포함되고, 그 전체가 본원에 기재된 것과 동일한 정도로 참조에 의해 본원에 포함된다.

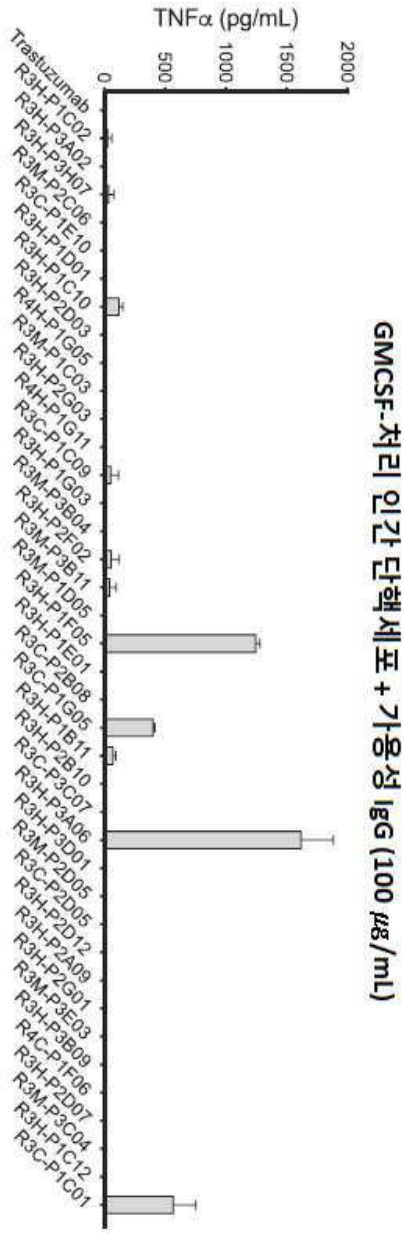
[0325] 본 발명의 설명(특히, 하기 청구항)에서, 용어 "하나("a" 및 "an")" 및 "그 (the)" 및 "적어도 하나"의 사용은 달리 표시되지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 하나 이상의 항목의 목록에 이어진 용어 "적어도 하나"(예를 들면, "A 및 B 중 적어도 하나")의 사용은 달리 표시되지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 열거된 항목으로부터 선택된 하나의 항목 (A 또는 B)

또는 열거된 항목들 중 2개 이상의 조합 (A 및 B)을 의미하는 것으로 해석된다. 용어 "포함하는", "갖는", "함유하는" 및 "포함하는"은, 달리 언급되지 않는 한, 개방형 용어(즉, "포함하나, 그에 한정되지 않는"을 의미함)로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위의 기재는 본원에서 달리 표시되지 않는 한, 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약식 방법으로 단지 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 기재된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은, 본원에 달리 표시되지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 모든 예 또는 예시적인 언어(예를 들면, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 한정하지 않는다. 명세서의 어떤 언어도 청구되지 않은 요소를 본 발명의 실시에 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

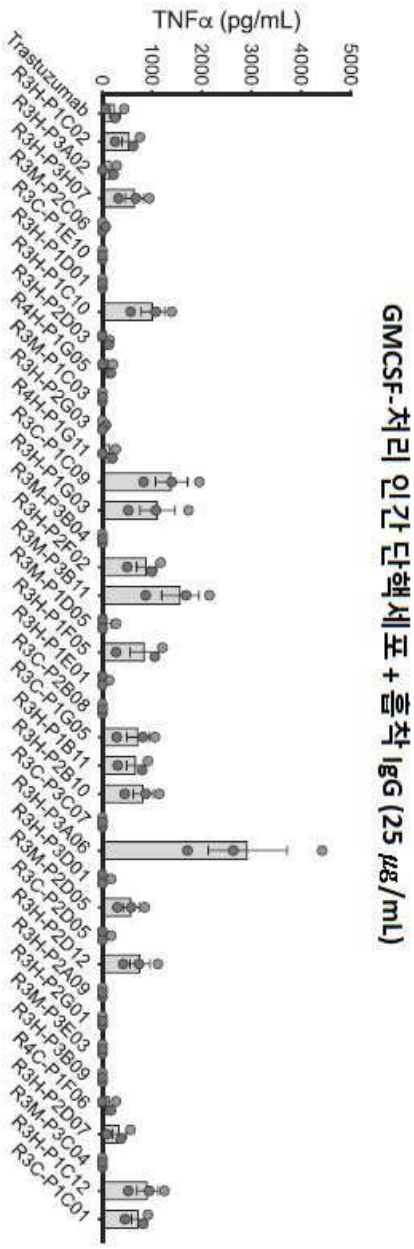
[0326] 본 발명을 실시하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 모드를 포함하여 본 발명의 바람직한 구체예가 본원에 기술된다. 이러한 바람직한 구체예의 변형은 전술한 설명을 읽을 때 당업자에게 명백해질 수 있다. 본 발명자들은 숙련된 기술자가 그러한 변형을 적절하게 채택할 것으로 예상하며, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기술된 것 외에 달리 실시되도록 의도한다. 따라서, 본 발명은 관련 법률이 허용하는 바에 따라 여기에 첨부된 청구범위에 기재된 대상의 모든 변형 및 균등물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형의 전술된 요소들의 임의의 조합은 본 발명에 포함된다.

도면

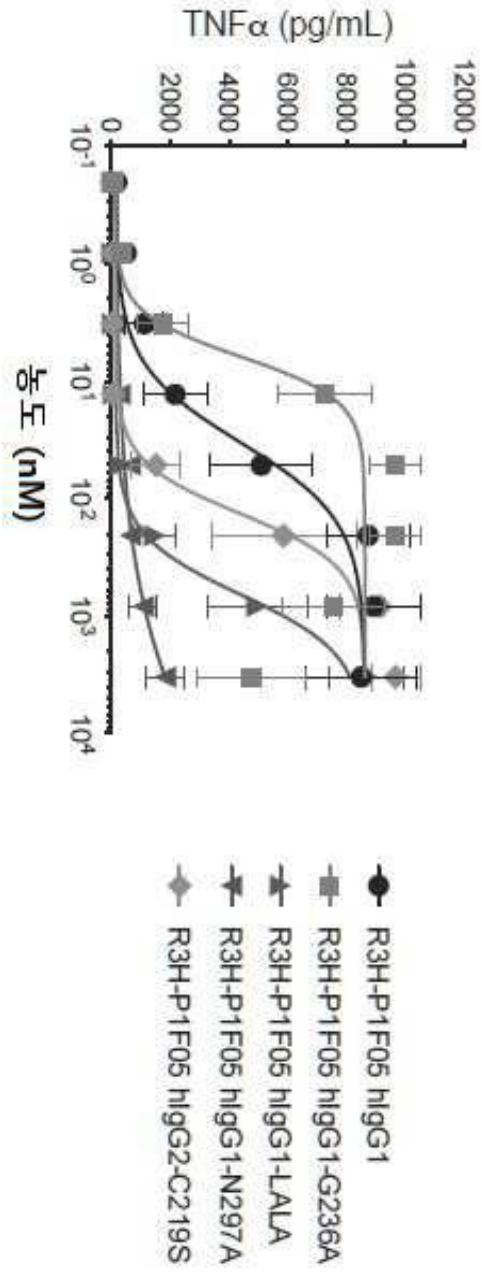
도면1


GMCSF-처리 인간 단핵세포 + 가용성 IgG (100 ㎍/mL)
TNFα (pg/mL)
0
500
1000
1500
2000
Trastuzumab
R3H-P1C02
R3H-P3A02
R3H-P3H07
R3M-P2C06
R3C-P1E10
R3H-P1D01
R3H-P1C10
R3H-P2D03
R4H-P1G05
R3M-P1C03
R3H-P2G03
R4H-P1G11
R3C-P1C09
R3H-P1G03
R3M-P3B04
R3H-P2F02
R3M-P3B11
R3M-P1D05
R3H-P1F05
R3H-P1E01
R3C-P2B08
R3C-P1G05
R3H-P1B11
R3H-P2B10
R3C-P3C07
R3H-P3A06
R3H-P3D01
R3M-P2D05
R3C-P2D05
R3H-P2D12
R3H-P2A09
R3H-P2G01
R3M-P3E03
R3H-P3B09
R4C-P1F06
R3H-P2D07
R3M-P3C04
R3H-P1C12
R3C-P1C01

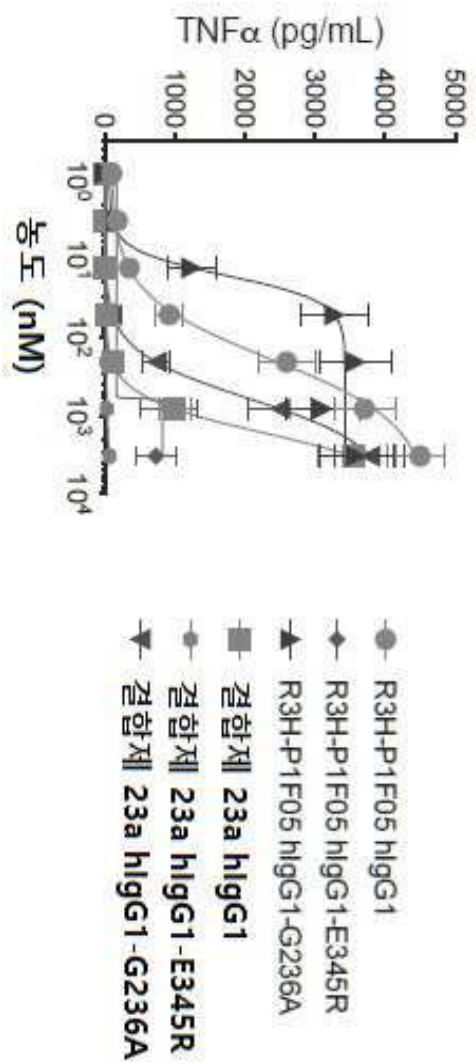
도면2


GMCSF-처리 인간 단핵세포 + 흡착 IgG (25 μg/mL)
TNFα (pg/mL)
0
1000
2000
3000
4000
5000
Trastuzumab
R3H-P1C02
R3H-P3A02
R3H-P3H07
R3M-P2C06
R3C-P1E10
R3H-P1D01
R3H-P1C10
R4H-P2D03
R3M-P1G05
R3H-P1C03
R3H-P2G03
R4H-P1G11
R3C-P1C09
R3H-P1G03
R3M-P3B04
R3H-P2F02
R3M-P3B11
R3M-P1D05
R3H-P1F05
R3H-P1E01
R3C-P2B08
R3C-P1G05
R3H-P1B11
R3H-P2B10
R3C-P3C07
R3H-P3A06
R3H-P3D01
R3M-P2D05
R3C-P2D05
R3H-P2D12
R3H-P2A09
R3H-P2G01
R3M-P3E03
R3H-P3B09
R4C-P1F06
R3H-P2D07
R3M-P3C04
R3H-P1C12
R3C-P1C01

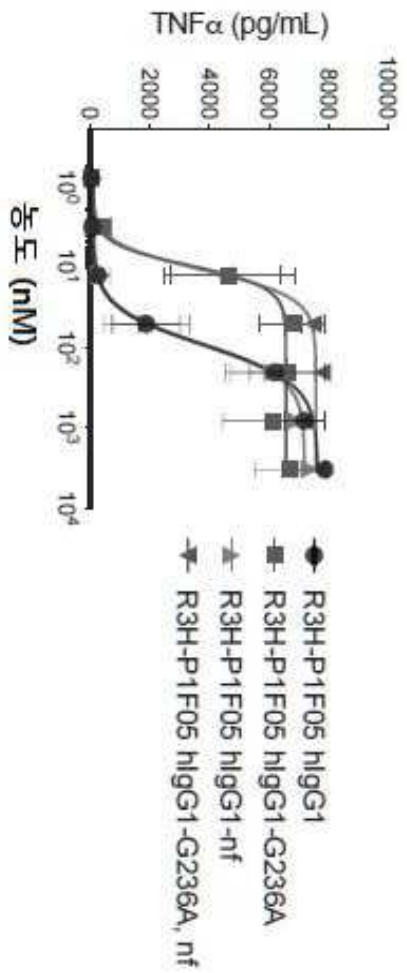
도면3


TNFα (pg/mL)
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
농도 (nM)
10-1
100
101
102
103
104
R3H-P1F05 hIgG1
R3H-P1F05 hIgG1-G236A
R3H-P1F05 hIgG1-LALA
R3H-P1F05 hIgG1-N297A
R3H-P1F05 hIgG2-C219S

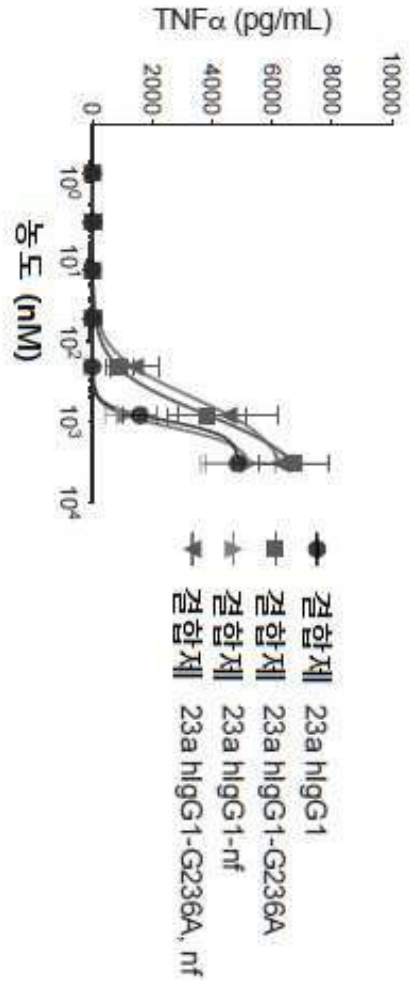
도면4


TNFα (pg/mL)
0
1000
2000
3000
4000
5000
농도 (nM)
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
R3H-P1F05 hIgG1
R3H-P1F05 hIgG1-E345R
R3H-P1F05 hIgG1-G236A
결합제 23a hIgG1
결합제 23a hIgG1-E345R
결합제 23a hIgG1-G236A

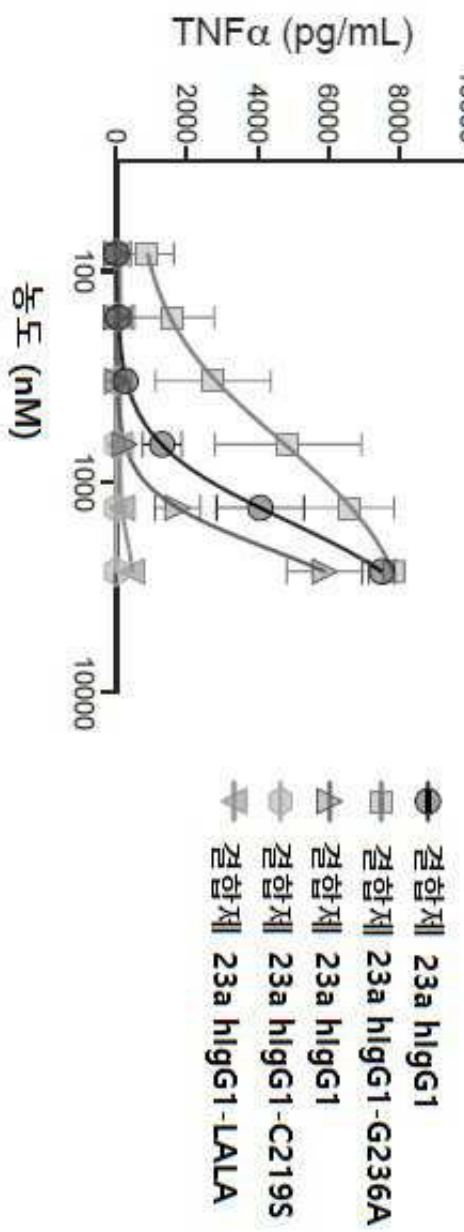
도면5a


TNFα (pg/mL)
0
2000
4000
6000
8000
10000
농도 (nM)
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
R3H-P1F05 hIgG1
R3H-P1F05 hIgG1-G236A
R3H-P1F05 hIgG1-nf
R3H-P1F05 hIgG1-G236A, nf

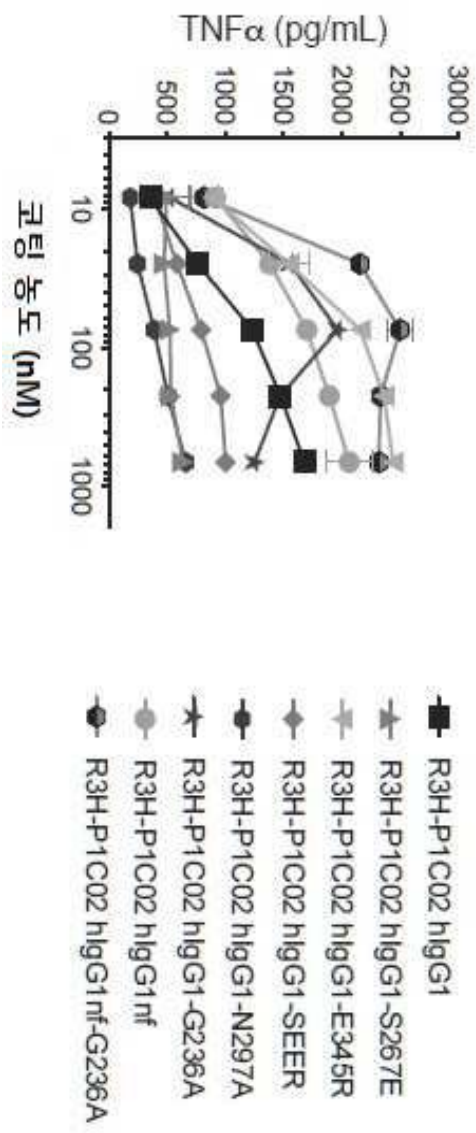
도면5b


TNFα (pg/mL)
0
2000
4000
6000
8000
10000
농도 (nM)
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
결합제 23a hIgG1
결합제 23a hIgG1-G236A
결합제 23a hIgG1-nf
결합제 23a hIgG1-G236A, nf

도면6


TNFα (pg/mL)
0
2000
4000
6000
8000
10000
농도 (nM)
100
1000
10000
결합제 23a hIgG1
결합제 23a hIgG1-G236A
결합제 23a hIgG1
결합제 23a hIgG1-C219S
결합제 23a hIgG1-LALA

도면7



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BOLT BIOTHERAPEUTICS, INC.

<120> ANTI-DECTIN-2 ANTIBODIES

<130> 753797

<150> US 63/018,952

<151> 2020-05-01

<160> 346

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 1

Ser Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2

Thr Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 3

<211> 5

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 3

Asn Phe Gly Ile Asn

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 4

Ser Tyr Asp Ile Asn

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 5

Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 6

Ser Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 7

Ser Gln Tyr Met His

1 5

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 8

Thr Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 9

Ser Tyr Phe Met His

1 5

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 10

Thr Trp Tyr Met Gln

1 5

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 11

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 12

Arg Tyr Tyr Leu His

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 13

Gly Gln Trp Val His

1 5

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 14

Pro Asn Tyr Ile Gln

1 5

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 15

Ala Ser Tyr Ile His

1 5

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 16

Asp Ser His Leu His

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic

<400> 17

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 18

Asn Tyr Trp Ile Gln

1 5

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 19

Asn Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 20

Gly Tyr Asp Met Gln

1 5

<210

> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 21

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 22

Gly Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 23

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 24

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 24

Asn Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 25

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 26

Asn Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 27

Asp Tyr Gly Met Tyr

1 5

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 28

Ser Tyr Gly Ile Asn

1 5

<210> 29

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 29

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 30

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 31

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

1 5 10 15

Gly

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 32

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

1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 33

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 34

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Ser Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 35

Ile Ile His Pro Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 36

Asp Ile Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 37

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

1 5 10 15

Gly

<210

> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 38

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 39

Ile Leu Ser Pro Ser Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 40

Trp Met Asn Pro Asn Asn Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 41

Trp Ile Ser Pro Tyr Thr Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Pro Asn Val Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 42

Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 43

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 43

Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 44

Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 45

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Arg Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 46

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Pro Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 47

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 47

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

1 5 10 15

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 48

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

1 5 10 15

Gly

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 49

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Arg Asn Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 50

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 50

Trp Leu Asn Pro Asn Ser Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

1 5 10 15

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 51

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Ala Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 52

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Ile Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 53

<211>
17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 53

Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Lys Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 54

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

1 5 10 15

Gly

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 55

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

1 5 10 15

Gly

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 56

Trp Ile Asn Pro His Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 57

Leu Ile Asp Pro Ser Pro Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 58

Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Phe Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 59

Trp Met Asn Pro Asn Ser Ala Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 60

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

1 5 10 15

Gly

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 61

Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Asp Thr Asn Phe Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 62

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

1 5 10 15

Gly

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 63

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

1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 64

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

1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 65

Gly Thr Tyr Leu Arg Thr Gly Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 66

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 66

Ser His Tyr Gly Asp Leu Asn Gly Gly Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 67

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 67

Gly Val Val Ala Ala Arg Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1 5 10

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 68

Ala Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Asp Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 69

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 69

Asp Gln Ala Gly Thr Gly Gly His Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 70

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 70

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 71

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 71

Gly Arg Tyr Ser Arg Ser Trp Glu Arg Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 72

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 72

Gly Gln Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 73

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 73

Ala Thr Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 74

Gln Ala Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Asp Tyr

1 5 10

<210> 75

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 75

Ala Val Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 76

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 76

Gly Arg Leu Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 77

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 77

Met Ala Thr Val Thr Lys His Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<

400> 78

Ala Gly Arg Ser Thr Ser Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 79

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 79

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

1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 80

Glu Tyr Gln Leu Met Asn Val Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 81

Gly Lys Gln Arg Ala Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 82

Asp Val Asp Pro Ser Arg Gln Ser Tyr Tyr His Gly Val Asp Val
1 5 10 15

<210> 83

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 83

Gly Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Gln Tyr His Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 84

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 84

Gly Arg Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 85

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 85

Thr Val Thr Thr Pro Tyr Gln Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 86

Val Arg Gly Phe Ser Phe Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 87

Gly Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 88

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 88

Gly Arg Tyr Gly Ser Ser Gly Trp Ser Pro Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 89

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 89

Ala Arg Asp Ser Gly Ser Pro Lys Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 90

Gly Thr Met Ala Arg Gly Ser

1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 91

Ala Thr Asp Tyr Pro Gly Met Asp Val

1 5

<210> 92

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 92

Gly Arg Met His Tyr Asp Ser Ser Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 93

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 93

Val Ser Ile Val Gly Ala Thr Pro Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 94

Val Ile Arg Gly Gly Lys Phe Asp Pro

1 5

<210> 95

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 95

Gly Leu Tyr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 96

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 96

Gly Ala Ala Phe Asp Tyr

1 5

<210> 97

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 97

Glu Tyr Gly Asp Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 98

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 98

Gly Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 99

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 99

Glu Leu Ser Ser Ser Trp Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 100

Val Ser Gly Gly Ser Trp Tyr Asp Arg Leu

1 5 10

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<

400> 101

Thr Tyr Phe Asp Trp Phe Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 102

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 102

Gly Arg Tyr Ser Gly His Phe Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 103

Glu Pro Tyr Gly Asp Tyr Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 104

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 105

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 106

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 106

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser His Leu Asn

1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 109

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 111

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 112

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 112

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Gly Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 113

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 114

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 114

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn

1 5 10

<210> 115

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 115

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Lys Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 116

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 117

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 117

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 118

Gln Ala Ser Gln Glu Ile Gly Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 119

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 120

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 121

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 122

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 122

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 123

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 123

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 124

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg His Leu Asn

1 5 10

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Thr Val Arg Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 126

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 127

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 128

Ala Ala Ser Ser Leu His Pro

1 5

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 129

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 130

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 130

Ala Ala Phe Asn Leu Gln Gly

1 5

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 131

Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 132

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 133

Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 134

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 135

Ala Ala Ser Ile Leu Gln Ser

1 5

<210> 136

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 136

Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 137

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 138

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser

1 5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 139

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 140

Leu Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 141

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 142

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr

1 5

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 143

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Lys

1 5

<210> 144

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 144

Asp Thr Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 145

Trp Ala Ser Phe Arg Glu Ser

1 5

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 146

Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser

1 5

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 147

Trp Ala Ser Ile Arg Glu Ser

1 5

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 148

Asp Ala Ser Asn Leu His Ala

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 149

Gln Gln Thr Asp Ser Ile Pro Ile Thr

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400>

150

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 151

Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 152

Glu Gln Asn Tyr Arg Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 153

Gln Gln Ser Asp Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 154

Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 155

Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 156

Gln Gln Ala His Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 157

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 158

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 159

Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Tyr Ser

1 5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 160

Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 161

Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 162

<

211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 162

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Thr Leu Thr

1 5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 163

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 164

Met Gln Gly Ala His Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 165

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 166

Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 167

Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 168

Gln Gln Thr Tyr Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 169

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 169

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 170

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 171

Leu Gln His Asn Ser Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 172

Leu Gln Ala Ile Ser Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 173

Gln Gln Ala Tyr Ser Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 174

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 175

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 176

Gln Gln Tyr Lys Ser Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 177

Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 178

Gln Gln Ser Tyr Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 179

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 180

Met Gln Ala Leu Gln Ala Pro Val Thr

1 5

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 181

Gln Gln Thr Tyr Arg Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 182

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 183

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 184

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 184

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Asn

20 25 30

<210> 185

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 185

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 186

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 186

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 187

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 188

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 188

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Arg Trp Arg Ser Leu Gly Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 189

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 189

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

20 25 30

<210> 190

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 190

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser

20 25 30

<210> 191

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 192

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 192

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 193

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 193

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 Asp Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 194

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 194

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Phe Pro Phe Ser

20 25 30

<210> 195

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 196

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 196

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Gly Ser

20 25 30

<210> 197

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 198

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 199

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 199

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 Ser

20 25 30

<210> 200

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 201

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 201

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

1 5 10

<210> 202

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 202

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

1 5 10

<210> 203

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 203

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

1 5 10

<210> 204

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 204

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

1 5 10

<210> 205

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 205

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

1 5 10

<210> 206

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 206

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

1 5 10

<210> 207

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 207

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

1 5 10

<210> 208

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 208

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

<210> 209

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 209

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

<210> 210

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 210

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu

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

<210> 211

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 211

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 212

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 212

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 213

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 213

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 214

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 214

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Asn Glu Gln Pro Gly Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 215

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 215

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 216

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 216

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 217

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 218

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 218

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 219

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 219

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 220

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 221

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 221

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 222

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 222

Leu Gly Pro Gly Asn Pro Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 223

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 223

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> 224

<211>

23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 224

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 225

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 225

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 226

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 226

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 227

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 227

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 228

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

1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 229

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

1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 230

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

1 5 10 15

<210> 231

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 231

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

1 5 10 15

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 232

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

1 5 10 15

<210> 233

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 233

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> 234

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 234

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 235

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic

<400> 235

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 236

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 236

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 237

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 237

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 238

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 238

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

1 5 10

<210

> 239

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 239

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 241

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 241

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 242

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 242

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 243

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 243

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Leu Arg Thr Gly Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 244
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 244

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser His Tyr Gly Asp Leu Asn Gly Gly Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 245
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 245

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Asn Asn Phe

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Val Val Ala Ala Arg Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 246

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 246

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Ser Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Ala Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Asp Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 247

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 247

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gln Ala Gly Thr Gly Gly His Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 248

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 248

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Arg Tyr Leu Glu Trp Val Leu Ser Ser Glu Asp Tyr Tyr
100 105 110

Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 249

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 249

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 250
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 250
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Gln
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 251

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 251

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Leu Ser Pro Ser Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Ala Thr Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 252

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 252

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Asn Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gln Ala Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 253

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 253

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Thr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Thr Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Pro Asn Val

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ala Val Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 254

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 254

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly 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 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 255

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 255

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Arg Trp Arg Ser Leu Gly Pro

1 5 10 15

Pro Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile 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 Met Ala Thr Val Thr Lys His Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu

100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 256

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 256

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Arg Ser Thr Ser Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 257

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 257

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Pro Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 258

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 258

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 Ala Ser

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Pro 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 Glu Tyr Gln Leu Met Asn Val Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 259

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 259

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Lys Gln Arg Ala Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 260

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 260

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Val Asp Pro Ser Arg Gln Ser Tyr Tyr His Gly Val Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 261

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 261

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

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

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 262

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 262

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

35 40 45
Gly Trp Leu Asn Pro Asn Ser Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
50 55 60
Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 263

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 263

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 Asp Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Ala Gly Thr 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 Gly Thr Val Thr Thr Pro Tyr Gln Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 264

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 264

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Phe Pro Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Ile Lys Asp 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 Arg Val Arg Gly Phe Ser Phe Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 265

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 265

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Ile Lys Asp 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 Arg Val Arg Gly Phe Ser Phe Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 266
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 266

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

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Lys Thr His 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 Arg Gly Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 267

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 267

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

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

20 25 30

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

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Gly Ser Ser Gly Trp Ser Pro Gly Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 268

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 268

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Arg Asp Ser Gly Ser Pro Lys Asp Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 269

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 269

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gly Thr Ser Leu Asp Gly Asn Lys Asn 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 Arg Gly Thr Met Ala Arg Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 270

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 270

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Asn Glu Gln Pro Gly Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Asp Tyr Pro Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 271

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 271

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro His Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Arg Met His Tyr Asp Ser Ser Val His Tyr Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 272

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 272

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Gly 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 Leu Ile Asp Pro Ser Pro Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Ser Ile Val Gly Ala Thr Pro Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 273

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 273

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Phe Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Ile Arg Gly Gly Lys Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 274

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 274

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 Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 275

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 275

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Ala Lys Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 276

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 276

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Asp Thr Asn Phe 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 Glu Tyr Gly Asp Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 277

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 277

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

<210> 278

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 278

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Leu Ser Ser Ser Trp Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 279

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 279

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Pro Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 280

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 280

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 Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala 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

Thr Arg Thr Tyr Phe Asp Trp Phe Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 281

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Arg Tyr Ser Gly His Phe Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 282
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 282

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

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

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

<210> 283

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 283

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asp Ser Ile Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 284

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 284

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 Tyr Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 285

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 285

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 Asn Ile Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 286

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 286

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

<210> 287

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 287

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 288

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 288

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 289

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 290

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 290

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 291

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 291

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

<210> 292

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 292

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Ser Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 293

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 293

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 Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 294

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 294

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

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

<210> 295
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 295
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Tyr

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 296

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 296

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 Gly Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 297

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 297

Glu Ile Val Met 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 Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 298

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 298

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 299

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 299

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 Ser Lys Phe

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser 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 Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 300

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 300

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 Gly Asn Trp
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 301

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 301

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85 90 95

Ala His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 302

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 302

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 Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 303

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 303

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 Gln Ala Ser Gln Glu Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 304

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 304

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

<210> 305

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 305

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 Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 306

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 306

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 307

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 307

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Phe

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

85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 308

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 308

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 Ser Thr Phe
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 309

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 309

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 310

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 310

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 311

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 311

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

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

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 312

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 312

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Thr Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 313

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 313

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser 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 Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 314
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 314
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 Ser Ser Tyr

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 315

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 315

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Phe Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 316

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sythnetic

<400> 316

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

Tyr Lys Ser Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 317
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 317
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 Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 318

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 318

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 Ser Arg His
20 25 30

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

35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gln Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 319

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 319

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ile Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 320

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 320

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu His Ala Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Ala Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 321

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 321

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 322

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 322

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 Thr Val Arg Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 323

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 323

Val Arg Gly Phe Ser Phe Trp Phe Glu Pro

1 5 10

<210> 324

<211> 119

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 324

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 325

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 325

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 326

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 326

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 Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 327

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 327

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 Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Leu

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> 328

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 328

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Leu Arg Thr Gly Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

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

<210> 329

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400

> 329

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Gly Thr Tyr Leu Arg Thr Gly Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Tyr
            100                 105                 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
        195                 200                 205
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
    210                 215                 220
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225                 230                 235                 240
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
                245                 250                 255

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                325                 330                 335
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
```

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 330

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 330

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Leu Arg Thr Gly Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350
Gln Pro Arg Arg Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

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

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

<210> 331
<211> 458
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 331
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Tyr Leu Arg Thr Gly Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
260 265 270

Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

Gln Pro Arg Arg Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 332

<211> 458

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 332

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Leu Arg Thr Gly Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 333

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 333

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 334
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 334
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Arg Asn Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Gln Tyr His Ala Phe

100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 335

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 335

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Arg Asn Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Gln Tyr His Ala Phe

100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 336

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 336

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Arg Asn Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Gln Tyr His Ala Phe

100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 337

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 337

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Arg Asn Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Gln Tyr His Ala Phe

100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 338

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 338

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Arg Asn Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Gln Tyr His Ala Phe

100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 339

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 339

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Arg Asn Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Gln Tyr His Ala Phe
100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 340

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 340

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Ile Lys Asp 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 Arg Val Arg Gly Phe Ser Phe Trp Phe Asp Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 341

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 341

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 342

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 342

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 343

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 343

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Ile Lys Asp 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 Arg Val Arg Gly Phe Ser Phe Trp Phe Asp Pro 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

275 280 285

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

290 295 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly

385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 344

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 344

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Ile Lys Asp 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 Arg Val Arg Gly Phe Ser Phe Trp Phe Asp Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 345
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 345
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Ile Lys Asp 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 Arg Val Arg Gly Phe Ser Phe Trp Phe Glu Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

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

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

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

405 410 415

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

<210> 346
<211> 209
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Dectin-2
<400> 346
Met Met Gln Glu Gln Gln Pro Gln Ser Thr Glu Lys Arg Gly Trp Leu
1 5 10 15

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

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

130 135 140

Gly Asn Asn Asn Trp Gln Trp Ile Asp Lys Thr Pro Tyr Glu Lys Asn
145 150 155 160
Val Arg Phe Trp His Leu Gly Glu Pro Asn His Ser Ala Glu Gln Cys
165 170 175
Ala Ser Ile Val Phe Trp Lys Pro Thr Gly Trp Gly Trp Asn Asp Val
180 185 190
Ile Cys Glu Thr Arg Arg Asn Ser Ile Cys Glu Met Asn Lys Ile Tyr
195 200 205

Leu