

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0047954
(43) 공개일자 2024년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/2878 (2013.01)
A61P 31/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-7037195

(22) 출원일자(국제) 2022년03월31일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년10월27일

(86) 국제출원번호 PCT/IL2022/050348

(87) 국제공개번호 WO 2022/208505

국제공개일자 2022년10월06일

(30) 우선권주장

63/169,335 2021년04월01일 미국(US)

(71) 출원인

포써 바이오메드 리미티드

영국 엔11 1큐제이 런던 스테이션 로드 17 테크
놀로지 파크 비디

쉐바 임팩트 엘티디

이스라엘 라마트 간 5262160 에메크 하엘라 스트
리트 1 텔 하쇼머 더 체임 쉐바 메디컬 센터

(72) 발명자

그린버그, 예알

이스라엘 4053551 에벤 예후다 피.오.박스 7191
하쉬타 스트리트 1

가로레-하스켈, 길리

이스라엘 4060000 텔 몬드 야아르 라하브 스트리
트 9/4

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인에이아이피

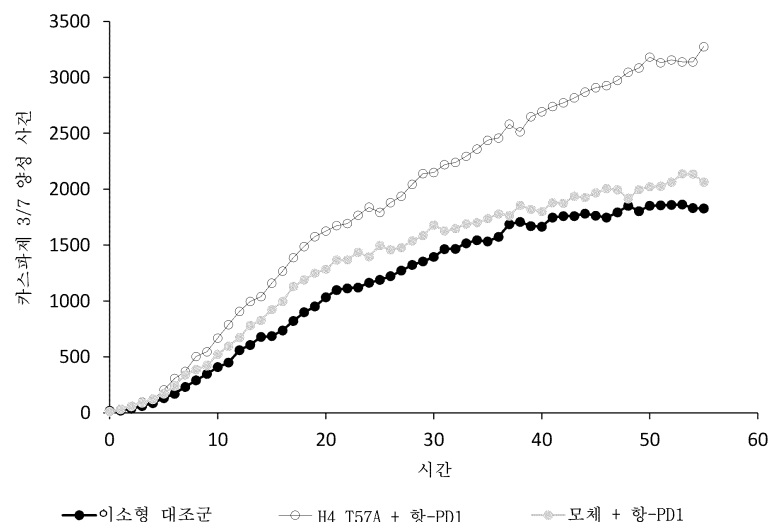
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 향상된 항-HVEM 항체 및 이의 용도

(57) 요약

HVEM에 결합하고, HVEM-BTLA 상호작용을 저해하고, LIGHT에 대한 결합을 허용하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다. 이러한 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 질환을 치료하는 방법, 이러한 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 분자, 및 이러한 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 키트가 또한 제공된다.

대표도 - 도7b



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

G01N 33/57484 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자

멜하비-쇼함, 에프라

이스라엘 7655312 레호보트 메나세 카파라 43/9

마르켈, 갈

이스라엘 5296000 라마트 간 티드하르 스트리트 15

명세서

청구범위

청구항 1

항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 3개의 중쇄 CDR(CDR-H) 및 3개의 경쇄 CDR(CDR-L)을 포함하며, CDR-H1은 서열번호 1(SYAMS)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 49 ($X_1IX_2X_3X_4X_5X_{18}X_7X_{19}YYADSVX_{20}G$)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_1 은 A, G 또는 N이고, X_2 는 S, N, G 또는 Y이고, X_3 은 G 또는 S이고, X_4 는 S, N 또는 P이고, X_5 는 G 또는 P이고, X_{18} 은 C 이외의 임의의 아미노산이고, X_7 은 S, Y, G 또는 R이고, X_{19} 는 S 또는 C 이외의 임의의 아미노산이고, X_{20} 은 임의의 아미노산이고, CDR-H3은 서열번호 18($AX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YX_{15}DY$)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_9 는 P 또는 S이고, X_{10} 은 G 또는 Y이고, X_{11} 은 D 또는 R이고, X_{12} 는 Y, N, P 또는 S이고, X_{13} 은 T 또는 Y이고, X_{14} 는 A 또는 N이고, X_{15} 는 F, G 또는 Y이고, CDR-L1은 서열번호 4(RASQSVSSYLA)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5(GASSRAT)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 19(QQYGSX₁₆PPX₁₇T)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_{16} 은 S 또는 Y이고, X_{17} 은 Y 또는 L이고; 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 2(AISGSGGSTYYADSVKG)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 3(APGDYTYFDY)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3 및 서열번호 6(QQYGSPPYT)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 모두 포함하지는 않는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, CDR-H2는 서열번호 17($X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_{21}YYADSVX_8G$)에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, X_1 은 A, G 또는 N이고, X_2 는 S, N, G 또는 Y이고, X_3 은 G 또는 S이고, X_4 는 S, N 또는 P이고, X_5 는 G 또는 P이고, X_6 은 G, D, S, E, Q 또는 N이고, X_7 은 S, Y, G 또는 R이고, X_{21} 은 T, A, E, G 또는 N이고, X_8 은 E 또는 K인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서, X_{20} 은 C 또는 S 이외의 임의의 아미노산인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, X_{20} 은 임의의 양으로 하전되지 않은(non-positively charged) 아미노산인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항, 제3항, 또는 제4항에 있어서, X_{20} 은 K 또는 E인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CDR-H2는 NIYSNPNRX₂₃YYADSVEG(서열번호 107)를 포함하며, X_{23} 은 S, T 및 C 이외의 임의의 아미노산인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CDR-H2는 서열번호 2, 서열번호 20(GINGNGDYTYADSVKG), 서열번호 21(AIGGSGSGTYADSVKG), 서열번호 22(NIYSNPNRTYYADSVEG), 서열번호 23 (NINGPGNGTYADSVEG), 서열번호 47(NIYSNPNRTYYADSVKG), 서열번호 48(AISGSGGSTYYADSVEG), 서열번호 57(NIYSNPDRTYYADSVEG), 서열번호 58(NIYSNPERTYYADSVEG), 서열번호 59(NIYSNPGRTYYADSVEG), 서열번호 60(NIYSNPQRTYYADSVEG), 서열번호

61(NIYNSPRTYYADSVGE), 서열번호 62(NIYNSPNRAYYADSVGE), 서열번호 63(NIYNSPNREYYADSVGE), 서열번호 64(NIYNSPNRGYYADSVGE) 및 서열번호 65(NIYNSPNRNYADSVGE)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CDR-H3은 서열번호 3, 서열번호 24(ASYRNYNYGDY), 서열번호 25(ASYDPTNYDY) 및 서열번호 26(ASYRSTNYFDY)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, CDR-L3은 서열번호 6 및 서열번호 27(QQYGSYPPLT)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64 및 서열번호 65로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 24, 서열번호 25 및 서열번호 26으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 7),
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGINGNDYTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 28),
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGSGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 29),
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNIYNSPNRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 30),
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNINGPNGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 31),
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNIYNSPNRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 50),
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 51),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPDRITYYADSVEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
 YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 66),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPRTITYYADSVEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
 YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 67),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPGRTITYYADSVEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
 YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 68),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPQRTITYYADSVEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
 YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 69),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPSRTITYYADSVEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
 YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 70),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPNRAYYADSVEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
 YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 71),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPNREYYADSVEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
 YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 72),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPNRGYYADSVEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
 YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 73),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPNRNYADSVEGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
 YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 74),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYR
 NYNYGDYWGQGLVTVSS(서열번호 32),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYD
 PTNYDYWGQGLVTVSS(서열번호 33),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYR
 STNYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 34).

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체 또는
 이의 항원 결합 단편:
 ELVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPYTFGQG
 TKVEIK(서열번호 8) 및
 ELVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSYPPLTFGQG
 TKVEIK(서열번호 35).

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 85 내지 103으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는
 중쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 104 및 서열번호 105로부터 선택된 아미노산 서열을 포함
 하는 경쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 97을 포함하는 중쇄 및 서열번호 104를 포함하는 경쇄를
 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형
 제(excipient) 또는 아주반트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 19

HVEM 양성 세포를 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HVEM 양성 세포를 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 제18항의 약제학적 조성물 또는 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하여, 상기 질환 또는 병태를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 비-HVEM 면역 관문 단백질의 저해 또는 차단을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 항-PD-1/PD-L1 기반 면역요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 입양 세포 요법(adoptive cell therapy)을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 입양 세포 요법은 입양 TIL 요법을 포함하는, 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 입양 세포 요법은 면역 세포를 발현하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 CAR은 상기 HVEM 발현 세포의 표면 상의 비-HVEM 단백질을 표적화하는, 방법.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 HVEM 양성 암 또는 전암성 병변인, 방법.

청구항 26

제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 감염성 질환이고, 상기 감염된 세포는 HVEM 발현을 포함하는, 방법.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항의 방법에 의해 치료될 대상체의 적합성을 결정하는 방법으로서, 상기 대상체로부터 질환 샘플을 얻는 단계, 및 상기 샘플 내의 HVEM 수준을 결정하는 단계를 포함하며, 상기 HVEM의 양성 발현은 상기 대상체가 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항의 치료 방법에 적합하다는 것을 나타내는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 HVEM의 양성 발현은 건강한 샘플 또는 미리 결정된 임계치에 비해 증가된 HVEM 수준을 포함하는, 방법.

청구항 29

샘플 내의 HVEM을 검출하는 방법으로서, 상기 샘플과 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 접촉시켜, HVEM을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 분자.

청구항 31

제18항의 약제학적 조성물 및 하기 중 적어도 하나를 포함하는 키트:

- a. 항-PD-1/PD-L1 기반 면역요법;
- b. 본 발명의 억제학적 조성물이 항-PD-1/PD-L1 기반 면역요법과 함께 사용하기 위한 것이라는 사실을 명시한 라벨; 및
- c. 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 상기 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 검출하기 위한 2차 검출 분자.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 4월 1일에 출원된 미국 가특허출원 제63/169,335호의 우선권을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 면역치료 분야에 속한다.

배경 기술

[0005] 면역 반응을 향상시키도록 디자인된 면역치료는 면역치료를 활성화시키는 것으로 고려되며, 암 치료의 중심에 있다. 현재 면역 관문 차단 요법은 진행성 비소세포폐암(NSCLC), 전이성 흑색종, 진행성 신장 세포 암종(RCC), 전이성 요로 상피 암종, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), MSI-고 종양, 메르켈 세포 암종 등의 치료에 성공적으로 사용되고 있다 여러 회사들이 개발하고 제조하는 이러한 몇몇 약물들은 다양한 암 유형에서 큰 가능성을 보였으며 FDA 승인을 받았으며, 이에는 면역 관문 세포 예정사 단백질 1 수용체(PD1), 세포 예정사 단백질 1 리간드(PDL1) 및 세포독성 T 림프구-관련 단백질 4(CTLA-4)에 대한 항체를 포함한다. 그러나, 통상 치료된 환자의 단지 10% 내지 40%만 유익을 얻으며, 동시에 환자는 면역요법에 의한 치료 이후에 부작용을 겪을 수 있으므로, 환자의 반응률은 여전히 최적이지 않다. 또한, 이러한 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 이용한 치료는 추가적인 면역 관문의 상향조절을 통해 내성을 유도할 수 있다. 흑색종 환자에서 항-PD1 요법과 항-CTLA-4 요법의 조합은, 단일 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 비해 더 높은 반응률(60%)을 나타내었지만, 이러한 조합 요법은 또한 심각한 치료-관련 유해 효과에도 관여한다. 따라서, 새로운 항종양 면역 활성화 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 필요성이 분명히 있다.

[0006] 헤르페스바이러스 도입 매개자(HVEM)는 조혈 세포와 비-조혈 세포를 포함한 다양한 세포 유형의 표면에서 발견된 단백질이다. HVEM은 표준(canonical) TNF-관련 리간드, 예컨대 LIGHT 및 LT α 에 대한 수용체로서 작용하므로, 신호전달 수용체로서 작용한다. 그러나, 이는 또한 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리 분자, 예컨대 저해성 수용체 BTLA 및 CD160에 대한 리간드로도 작용한다. 따라서, 양방향 신호전달은 HVEM-매개 신호전달 네트워크에서도 가능하며, 상이한 맥락 하에서 양성 또는 음성 면역 반응에 관여할 수 있다. 이 네트워크의 조절장애는 자가면역 질환, 염증성 질환, 뿐만 아니라 암의 발병에 관여하므로, HVEM은 면역치료에 대한 표적이 된다. 특히 BTLA 상호작용을 통해 HVEM 저해 신호전달을 차단하면서 활성화 신호전달을 보존할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 상당히 필요하다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 HVEM에 결합하고, HVEM-BTLA 상호작용을 저해하며, 하류 BTLA 신호전달을 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 이러한 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 질환을 치료하는 방법, 이러한 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 분자, 및 이러한 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 키트가 또한 제공된다.

[0008] 제1 양태에 따르면, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 이것은 3개의 중쇄 CDR(CDR-H) 및 3개의 경쇄 CDR(CDR-L)을 포함하며, CDR-H1은 서열번호 1(SYAMS)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 49 (X₁IX₂X₃X₄X₅X₁₈X₇X₁₉YYADSVX₂₀G)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X₁은 A, G 또는 N이고, X₂는 S, N, G 또는 Y이고, X₃은 G 또는 S이고, X₄는 S, N 또는 P이고, X₅는 G 또는 P이고, X₁₈은 C 이외의 임의의 아미노산이고,

X₇은 S, Y, G 또는 R이고, X₁₉는 S 또는 C 이외의 임의의 아미노산이고, X₂₀은 임의의 아미노산이고, CDR-H3은 서열번호 18(AX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄YX₁₅DY)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X₉는 P 또는 S이고, X₁₀은 G 또는 Y이고, X₁₁은 D 또는 R이고, X₁₂는 Y, N, P 또는 S이고, X₁₃은 T 또는 Y이고, X₁₄는 A 또는 N이고, X₁₅는 F, G 또는 Y이고, CDR-L1은 서열번호 4(RASQSVSSYLA)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5(GASSRAT)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 19(QQYGSX₁₆PPX₁₇T)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X₁₆은 S 또는 Y이고, X₁₇은 Y 또는 L이고; 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 2(AISGSGGSTYYADSVK G)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 3(APGDYTYFDY)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3 및 서열번호 6(QQYGSPPYT)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 모두 포함하지는 않는다.

[0009] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 아주반트를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0010] 또 다른 양태에 따르면, HVEM 양성 세포를 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HVEM 양성 세포를 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 본 발명의 약제학적 조성물 또는 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편을 투여함으로써, 질환 또는 병태를 치료하는 단계를 포함한다.

[0011] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 방법에 의해 치료될 대상체의 적합성을 결정하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체로부터 질환 샘플을 얻는 단계, 및 샘플 내 HVEM 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 HVEM의 양성 발현은 대상체가 본 발명의 치료 방법에 적합하다는 사실을 나타낸다.

[0012] 또 다른 양태에 따르면, 샘플 내 HVEM을 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편을 샘플과 접촉시킴으로써, HVEM을 검출하는 단계를 포함한다.

[0013] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 분자가 제공된다.

[0014] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물 및 다음 중 적어도 하나를 포함하는 키트가 제공된다:

[0015] a. 항-PD-1/PD-L1 기반 면역요법;

[0016] b. 본 발명의 약제학적 조성물이 항-PD-1/PD-L1 기반 면역요법과 함께 사용하기 위한 것이라는 사실을 명시한 라벨; 및

[0017] c. 본 발명의 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 검출하기 위한 2차 검출 분자.

[0018] 일부 실시형태에 따르면, CDR-H2는 서열번호 17(X₁IX₂X₃X₄X₅X₆X₇YYADSVX₈G)에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, X₁은A, G 또는 N이고, X₂는 S, N, G 또는 Y이고, X₃은 G 또는 S이고, X₄는 S, N 또는 P이고, X₅는 G 또는 P이고, X₆은 G, D, S, E, Q 또는 N이고, X₇은 S, Y, G 또는 R이고, X₂₁은 T, A, E, G 또는 N이고, X₈은 E 또는 K이다.

[0019] 일부 실시형태에 따르면, X₂₀은 C 또는 S 이외의 임의의 아미노산이다.

[0020] 일부 실시형태에 따르면, X₂₀은 임의의 양으로 하전되지 않은 아미노산이다.

[0021] 일부 실시형태에 따르면, X₂₀은 K 또는 E이다.

[0022] 일부 실시형태에 따르면, CDR-H2는 하기로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 서열번호 2, 서열번호 20(GINGNGDYTYADSVKG), 서열번호 21(AIGGSGSGTYADSVKG), 서열번호 22(NIYSPNRTYYADSVKG), 서열번호 23(NINGPGNGTYADSVKG), 서열번호 47(NIYSPNRTYYADSVKG), 서열번호 48(AISGSGGSTYYADSVKG), 서열번호 57(NIYSPNDRYYADSVKG), 서열번호 58(NIYSPNRTYYADSVKG), 서열번호 59(NIYSPNPGRTYYADSVKG), 서열번호 60(NIYSPNQRYYADSVKG), 서열번호 61(NIYSPNRTYYADSVKG), 서열번호 62(NIYSPNRRYYADSVKG), 서열번호 63(NIYSPNREYYADSVKG), 서열번호 64(NIYSPNRRYYADSVKG) 및 서열번호 65(NIYSPNRRYYADSVKG).

[0023] 일부 실시형태에 따르면, CDR-H3은 하기로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 서열번호 3, 서열번호 24(ASYRNYNGDY), 서열번호 25(ASYDPTNYDY) 및 서열번호 26(ASYRSTNYFDY).

[0024] 일부 실시형태에 따르면, CDR-L3은 하기로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 서열번호 6 및 서열번호

27(QQVGSYPPLT).

- [0025] 일부 실시형태에 따르면 CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64 및 서열번호 65로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0026] 일부 실시형태에 따르면, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 24, 서열번호 25 및 서열번호 26으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0027] 일부 실시형태에 따르면, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0028] 일부 실시형태에 따르면, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편은 하기로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 7),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSGINGNDYTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 28),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGSGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 29),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 30),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNINGPNGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 31),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 50),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 51),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 66),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 67),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 68),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 69),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 70),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 71),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNREYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 72),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRGYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 73),
- QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD
YTAYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 74),

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYR
 NYNYGDYWGQGLTVTVSS(서열번호 32),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYD
 PTNYDYWGQGLTVTVSS(서열번호 33),
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYR
 STNYFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 34).

- [0029] 일부 실시형태에 따르면, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편은 하기로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다:
 ELVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPYTFGQG
 TKVEIK(서열번호 8)
 ELVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSYPPLTFGQG
 TKVEIK(서열번호 35).
- [0030] 일부 실시형태에 따르면, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 85 내지 103으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0031] 일부 실시형태에 따르면, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 104 및 서열번호 105로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0032] 일부 실시형태에 따르면, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 97을 포함하는 중쇄 및 서열번호 104를 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0033] 일부 실시형태에 따르면, 본 발명의 방법은 비-HVEM 면역 관문 단백질의 저해 또는 차단을 추가로 포함한다.
- [0034] 일부 실시형태에 따르면, 본 발명의 방법은 항-PD-1/PD-L1 기반 면역요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0035] 일부 실시형태에 따르면, 본 발명의 방법은 입양 세포 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0036] 일부 실시형태에 따르면, 상기 입양 세포 요법은 입양 TIL 요법을 포함한다.
- [0037] 일부 실시형태에 따르면, 입양 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 면역 세포를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 CAR은 HVEM 발현 세포 표면 상의 비-HVEM 단백질을 표적화한다.
- [0038] 일부 실시형태에 따르면, 질환 또는 병태는 HVEM 양성 암 또는 전암성 병변이다.
- [0039] 일부 실시형태에 따르면, 질환 또는 병태는 감염성 질환이고, 여기서 감염된 세포는 HVEM 발현을 포함한다.
- [0040] 일부 실시형태에 따르면, HVEM의 양성 발현은 건강한 샘플 또는 미리 결정된 임계치에 비해 상승된 HVEM 수준을 포함한다.
- [0041] 추가의 실시형태 및 본 발명의 적용가능성의 전체 범위는 이하에 주어진 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적인 실시예는, 본 발명의 바람직한 실시형태를 나타내면서, 단지 예시로서 주어지는 것으로 이해되어야 하는데, 이는, 본 발명의 사상 및 범주 내의 다양한 변화 및 변형이 이러한 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이기 때문이다.

도면의 간단한 설명

- [0042] **도 1:** 비환원 조건 및 환원 조건에서 다양한 정제된 항체의 SDS-PAGE의 사진. H4 항체의 중쇄 밴드는 글리코실화로 인해서 높게 전개되는데, 이것은 NXS/T 글리코실화 부위가 제거된 3개의 변이체 항체에서는 손실된다.
- 도 2:** 본 발명의 2개의 항체(H4 및 Par-K64E), 뿐만 아니라 음성 대조군으로서의 이소형 대조군 및 양성 대조군으로서의 모체에 의한 hHVEM 코팅 플레이트에 대한 결합의 막대 그래프.
- 도 3a 내지 도 3d:** (3a 내지 3b) Biacore(3a) 다중 주기 동역학 및 (3b) 단일 주기 동역학 원시 센서그램 및 (3a) SEC 정제된 항체 H4, H4 T57A, H4 T57G, H4 T57N 및 모 항체 및 (3b) H4 N55G, H4 N55S, H4 N55D, H4 N55Q, H4N55E, H4T57E 및 모 항체의 상청액의 hHVEM에 대한 결합에 대한 1:1 모델을 사용한 적합 곡선. (3c) CHO 세포 표면의 hHVEM에 대한 4개 항체의 결합에 대한 히스토그램 오버레이. (3d) 다양한 농도의 모 항체 또는 H4 T57A 항체를 사용하여 유세포 분석법에 의해 검출된 CHO 세포에서의 hHVEM 발현의 막대 그래프.
- 도 4a 내지 도 4h:** (4a 내지 4e) (4a) 모체, H4 T57A, H4 T57G 및 H4 T57N 항-HVEM 항체, (4b) 모체, H4 T57A,

H4 T57G 및 H4 T57N 항-HVEM 항체 및 재조합 hBTLA, (4c) 모체, H4 T57A, H4 T57G 및 H4 T57N 항-HVEM 항체 및 재조합 hLIGHT, (4d) 모체, H4 및 Par-K64E 항-HVEM 항체 및 재조합 hBTLA, (4e) 모체, H4 및 Par-K64E 항-HVEM 항체 및 재조합 hLIGHT의 존재 하에서 재조합 hHVEM 코팅된 플레이트 또는 (4f 내지 4g) (4f) 모체, H4 T57A, H4 T57G 및 H4 T57N 항-HVEM 항체 및 (4g) 모체, H4 T57A, H4 T57G 및 H4 T57N 항-HVEM 항체 및 재조합 cBTLA의 존재 하에서 재조합 cHVEM 코팅된 플레이트에 대한 ELISA의 450 nm 및 570 nm에서 관측한 흡광도의 막대 차트. 4a 및 4f에서 항체의 검출. 4b, 4d 및 4g에서 BTLA의 검출. 4c 및 4e에서 LIGHT의 검출. (4h) 재조합 hBTLA의 존재 하에서 증가하는 항체 농도에서 흡광도의 선 그래프.

도 5a 내지 도 5b: (5a) 항-HVEM 항체 또는 (5b) 항-PD-1 항체와 조합된 항-HVEM 항체와의 사전인큐베이션 후 TIL과 공배양된 흑색종 세포의 특이적 세포 사멸의 선 그래프. ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$.

도 6a 내지 도 6b: (6a) 제1 HVEM-양성 흑색종 세포주인 M-001 및 (6b) 제2 HVEM-양성 흑색종 세포주인 M-004와의 공배양물에서 CD107a 양성 TIL의 선 그래프. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$.

도 7a 내지 도 7b: (7a) 항-HVEM 항체 또는 항-PD1 항체, 또는 (7b) 항-PD-1 항체와 조합된 항-HVEM 항체의 존재 하에서 자가유래 PBMC와 공배양된 1차 난소암 세포의 특이적 세포 사멸의 선 그래프.

도 8: 모 항체(좌측) 또는 H4 T57A 항체(우측) 및 2차 Cy3 항체(적색 형광)로 형광 염색된 hHVEM을 발현하는 FFPE CHO 세포의 현미경 사진(배율 X63, Zoom 1.5.). 핵은 DAPI로 대비염색된 청색이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 발명은 일부 실시형태에서, HVEM에 결합하고, HVEM-BTLA 상호작용을 저해하며, HVEM-LIGHT 상호작용을 유의하게 저해하지 않는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 본 발명은 또한 이들 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여함으로써 HVEM 양성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HVEM 양성 질환을 치료하는 방법, 이들 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 분자 및 이들 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0044] HVEM 양성 암이 면역 세포 표면 상의 BTLA에 결합함으로써 면역 감시(immune surveillance)를 피할 수 있다는 사실은 잘 알려져 있다. BTLA의 결속은 면역 세포 내에서 저해성 신호를 생성하는데, 이는 T 세포 활성화를 감소시키고, 암 생존을 증가시킨다. HVEM에 결합하는 항체 또는 BTLA에 결합하는 항체에 의한 이러한 신호전달의 저해는 알려져 있다. 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 W0202022235는 HVEM에 특이적으로 결합하고 다른 HVEM 리간드, 예컨대, LIGHT의 결합을 저해하지 않는 항체를 제공한다. HVEM은 그것이 맥락에 따라서 저해 및 활성화 역할 둘 다를 수행하는 면역 세포의 표면에서 발현된다. 이러한 항체는 병원성 세포에 HVEM에 결합하여 HVEM-BTLA 상호작용을 차단하여 면역 세포를 저해로부터 자유롭게 할 뿐만 아니라 HVEM이 활성화 리간드(예를 들어, LIGHT)에 결합하도록 한다. 본 발명은 W0202022235호에 제시된 것보다 우수한 항체의 발견에 기초한다. 본 발명의 항체는 이미 알려진 항-HVEM 항체보다 더 높은 강도(더 낮은 K_D)로 HVEM에 결합한다.

[0045] 제1 양태에 의하면, 3개의 중쇄 CDR(CDR-H) 및 3개의 경쇄 CDR(CDR-L)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서 CDR-H1은 서열번호 1(SYAMS)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 17($X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7YYADSVX_8G$)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_1 은 A, G 또는 N이고, X_2 는 S, N, G 또는 Y이고, X_3 은 G 또는 S이고, X_4 는 S, N 또는 P이고, X_5 는 G 또는 P이고, X_6 은 G, D, S, E, Q 또는 N이고, X_7 은 S, Y, G 또는 R이고, X_{21} 은 T, A, E, G 또는 N이고, X_8 은 E 또는 K이고, CDR-H3은 서열번호 18($AX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YX_{15}DY$)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_9 는 P 또는 S이고, X_{10} 은 G 또는 Y이고, X_{11} 은 D 또는 R이고, X_{12} 는 Y, N, P 또는 S이고, X_{13} 은 T 또는 Y이고, X_{14} 는 A 또는 N이고, X_{15} 는 F, G 또는 Y이고, CDR-L1은 서열번호 4(RASQSVSSYLA)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5(GASSRAT)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 19(QQYGSX₁₆PPX₁₇T)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_{16} 은 S 또는 Y이고, X_{17} 은 Y 또는 L이다.

[0046] 또 다른 양태에 의하면, 3개의 중쇄 CDR(CDR-H) 및 3개의 경쇄 CDR(CDR-L)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서 CDR-H1은 서열번호 1(SYAMS)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 49($X_1IX_2X_3X_4X_5X_{18}X_7YX_{19}YYADSVX_{20}G$)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_1 은 A, G 또는 N이고, X_2 는 S, N, G

또는 Y이고, X_3 은 G 또는 S이고, X_4 는 S, N 또는 P이고, X_5 는 G 또는 P이고, X_{18} 은 C 이외의 임의의 아미노산이고, X_7 은 S, Y, G 또는 R이고, X_{19} 는 S 또는 C 이외의 임의의 아미노산이고, X_{20} 은 임의의 아미노산이고, CDR-H3은 서열번호 18($AX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YX_{15}DY$)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_9 는 P 또는 S이고, X_{10} 은 G 또는 Y이고, X_{11} 은 D 또는 R이고, X_{12} 는 Y, N, P 또는 S이고, X_{13} 은 T 또는 Y이고, X_{14} 는 A 또는 N이고, X_{15} 는 F, G 또는 Y이고, CDR-L1은 서열번호 4(RASQSVSSYLA)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5(GASSRAT)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 19(QQYGSX₁₆PPX₁₇T)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_{16} 은 S 또는 Y이고, X_{17} 은 Y 또는 L이다.

[0047] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당업계에 알려진 항체와 비교할 때 우수한 HVEM 결합을 갖는다. 일부 실시형태에서, 당업계에 알려진 항체는 모 항체이다. 일부 실시형태에서, 당업계에 알려진 항체는 3개의 중쇄 CDR(CDR-H)과 3개의 경쇄 CDR(CDR-L)을 포함하는 항체이며, 여기서 CDR-H1은 서열번호 1(SYAMS)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2(AISGSGGSTYYADSVKG)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 3(APGDDYTAYFDY)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4(RASQSVSSYLA)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5(GASSRAT)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6(QQYGSPPYT)에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 당업자는 CDR을 계산하기 위한 하나 이상의 방식이 존재함을 이해할 것이다. 서열번호 1 내지 3의 중쇄 CDR 및 서열번호 4 내지 6의 경쇄 CDR은 KABAT 넘버링 체계에 따른다. 일부 실시형태에서, 당업계에 알려진 항체는 하기 CDR을 포함하며, 여기서 CDR-H1은 서열번호 11(GFTFSSYA)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 12(ISGSGGST)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 13(AKAPGDDYTAYFDY)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 14(QSVSSY)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 15(GAS)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 16(QQYGSPPYT)에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 11 내지 13의 중쇄 CDR 및 서열번호 14 내지 16의 경쇄 CDR은 IMGT 넘버링 체계에 따른다. 일부 실시형태에서, 당업계에 알려진 항체는 서열번호 7을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이다. 일부 실시형태에서, 당업계에 알려진 항체는 서열번호 9의 중쇄 및 서열번호 10의 경쇄를 갖는 항체이다.

[0048] 일부 실시형태에서, 우수한 결합은 더 강한 결합이다. 일부 실시형태에서, 우수한 결합은 더 큰 친화도를 갖는 결합이다. 일부 실시형태에서, 우수한 결합은 더 낮은 K_D 를 갖는 결합이다. 일부 실시형태에서, 항체는 항-HVEM 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM 차단 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 BTLA 간의 상호작용을 차단한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당업계에 알려진 항체와 비교할 때 우수한 차단을 갖는다. 일부 실시형태에서, 우수하다는 것은 더 강하다는 것이다. 일부 실시형태에서, 우수하다는 것은 더 길게 지속된다는 것이다. 일부 실시형태에서, 우수하다는 것은 더 특이적이라는 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM을 통한 하류 신호전달을 활성화시킨다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당업계에 알려진 항체와 비교할 때 우수한 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTLA를 통한 하류 신호전달을 차단한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당업계에 알려진 항체와 비교할 때 우수한 저해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM을 통한 하류 신호전달을 활성화시키고, BTLA를 통한 하류 신호전달을 저해한다. 일부 실시형태에서, HVEM과 BTLA 사이의 상호작용의 저해는 BTLA를 통한 하류 신호전달을 저해한다.

[0049] 일부 실시형태에서, HVEM은 포유동물 HVEM이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 설치류 HVEM이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 원숭이 HVEM이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 인간 HVEM이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 마우스, 원숭이 및 인간 HVEM 중 어느 하나이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 막 결합된 HVEM이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 세포 상의 HVEM이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 세포 표면 상의 HVEM이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 용해성 HVEM이다.

[0050] 일부 실시형태에서, 세포는 병원성 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 암 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 병원체의 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 박테리아 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 진균 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 병원체에 의해 감염된 진핵 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 박테리아에 의해 감염된 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 바이러스에 의해 감염된 세포이다. 일부 실시형태

에서, 병원체는 박테리아, 바이러스 및 진균으로부터 선택된다.

[0051] 일부 실시형태에서, 세포는 면역 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 조혈 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 T-세포이다. 일부 실시형태에서, T-세포는 CD8 양성 T-세포이다. 일부 실시형태에서, T-세포는 세포독성 CD8 양성 T-세포이다. 일부 실시형태에서, T-세포는 CD4 양성 T-세포이다. 일부 실시형태에서, T-세포는 CD4 양성 도움 T-세포이다. 일부 실시형태에서, T-세포는 CD8 양성 T-세포 및 CD4 양성 T-세포로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, T-세포는 CD8 양성 T-세포, CD4 양성 T-세포 또는 둘 다이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 감마/델타 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 말초혈 면역 세포가 아니다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 B-세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 자연 살해(NK) 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 호중구이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 수지상 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 대식세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 골수 유래 억제자 세포(MDSC)이다. 일부 실시형태에서, 세포는 T-세포, B-세포, NK 세포, 호중구, 수지상 세포, MDSC 및 대식세포로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 세포는 T-세포, B-세포, NK 세포, 호중구, 수지상 세포, 및 대식세포로부터 선택된다.

[0052] 일부 실시형태에서, 면역 세포는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 면역 세포이다. 일부 실시형태에서, CAR은 CAR-T 세포이다. 일부 실시형태에서, CAR은 CAR-NK 세포이다. 본 명세서에 사용된 "CAR"라는 용어는, 적어도 하나의 관심대상 단백질(예를 들어, HVEM 발현 세포에 의해 발현되는 단백질)에 대해 특이성을 갖고, 면역 효과기 세포(예컨대, T 세포 또는 NK 세포)에 이식된(grafted) 조작된 수용체를 말한다. 일부 실시형태에서, CAR-T 세포는 T-세포에 이식된 단클론성 항체의 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, CAR-NK 세포는 NK-세포에 이식된 단클론성 항체의 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, T 세포는 세포독성 T 림프구 및 조절 T 세포로부터 선택된다. MART1은 표적 세포 상에서 HVEM과 함께 공동-발현되는 표적 단백질의 예이다. 일부 실시형태에서, CAR은 HVEM 발현 세포에 의해 발현되는 단백질을 표적화한다. 일부 실시형태에서, 단백질은 HVEM이 아니다. 일부 실시형태에서, CAR은 HVEM 발현 세포의 표면에 있는 단백질을 표적화한다. 일부 실시형태에서, 단백질은 항체이다. 일부 실시형태에서, CAR은 항체를 표적화한다. 일부 실시형태에서, CAR은 본 발명의 항체를 표적화한다. 일부 실시형태에서, CAR은 세포독성 항체를 표적화한다. 일부 실시형태에서, CAR은 항체 불변 도메인을 표적화한다. 일부 실시형태에서, CAR은 Fc 도메인을 표적화한다. 일부 실시형태에서, CAR 치료는 HVEM 발현 세포를 표적화하는 항체를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 실시형태, CAR에 의해 표적화되는 항체는 본 발명의 항체가 아니다.

[0053] CAR-T 및 CAR-NK 세포 및 이들의 벡터는 당업계에 널리 알려져 있다. 이러한 세포는 수용체가 결합하는 단백질을 표적으로 하고 이에 대해 세포독성이다. 일부 실시형태에서, CAR-T 세포 또는 CAR-NK 세포는 적어도 하나 암 단백질을 표적화한다. 일부 실시형태에서, CAR-T 세포 또는 CAR-NK 세포는 복수의 암 단백질을 표적화한다.

[0054] CAR-T 세포의 작제는 당업계에 널리 알려져 있다. 하나의 비-제한적인 예에서, 암 단백질에 대한 단클론성 항체가 제조될 수 있고, 이후 그 항체에 대해 암호화하는 벡터가 작제될 것이다. 벡터는 또한 공자극성 신호 영역을 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 공자극성 신호 영역은 알려진 T 세포 또는 NK 세포 자극성 분자의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포내 도메인은 다음 중 적어도 하나로부터 선택된다: CD3Z, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD- 1, ICOS, 림프구 기능-관련 항원-1(LFA- 1), CD2, CD 7, LIGHT, NKG2C, B7- H3, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드. 일부 실시형태에서, 벡터는 또한 CD3Z 신호전달 도메인을 또한 포함한다. 그 다음에 이 벡터는 예를 들어 렌티바이러스 감염에 의해 T-세포 내에 형질감염된다.

[0055] 일부 실시형태에서, HVEM은 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 14(TNFRSF14)이다. 일부 실시형태에서, HVEM는 CD270이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 BTLA의 수용체이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 BTLA의 리간드이다. 일부 실시형태에서, BTLA는 CD272이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14(TNFSF14)의 수용체이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 TNFSF14의 리간드이다. 일부 실시형태에서, TNFSF14는 LIGHT이다. 일부 실시형태에서, TNFSF14는 CD258이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 CD160의 수용체이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 CD160의 리간드이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 림프톡신 알파(LT α)의 수용체이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 LT α 의 리간드이다. 일부 실시형태에서, LT α 는 TNF- β 이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 SALM5의 수용체이다. 일부 실시형태에서, HVEM은 SALM5의 리간드이다.

[0056] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM 이외의 다른 단백질에 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM의 세포외 도메인에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

HVEM의 리간드 결합 도메인에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM의 BTLA 결합 도메인에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM의 BTLA 결합 도메인을 막는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 BTLA 간의 상호작용을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 BTLA 간의 상호작용을 차단한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM 매개, BTLA 유도 면역 억제제를 저해한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM에 결합하여, 결합된 HVEM이 BTLA에 추가로 결합하는 것을 방해한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTLA를 통한 하류 신호전달을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTLA를 통한 하류 신호전달을 감소시킨다.

[0057] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 TNFSF14 간의 상호작용을 저해하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 TNFSF14 간의 상호작용을 저해한다. 일부 실시형태에서, TNFSF14는 막 TNFSF14(mTNFSF14)이다. 일부 실시형태에서, TNFSF14는 용해성 TNFSF14(sTNFSF14)이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 mTNFSF14 및 sTNFSF14 중 하나와의 상호작용을 저해하지 않지만, mTNFSF14 및 sTNFSF14 중 다른 하나와의 상호작용을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 mTNFSF14 및 sTNFSF14 둘 다와 HVEM 사이의 상호작용을 저해하지 않는다. 일부 실시형태에서, 저해는 실질적인 저해이다. 일부 실시형태에서, 저해는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 100% 감소이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 실시형태를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 TNFSF14 간의 상호작용을 차단하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 TNFSF14 간의 상호작용을 실질적으로 차단하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 TNFSF14 매개 신호전달을 차단/저해하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 TNFSF14 매개 세포 생존을 차단/저해하지 않는다.

[0058] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM을 통한 신호전달을 활성화시킨다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당업계에 알려진 항체와 비교할 때 우수한 활성화를 유도한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM 효능제이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당업계에 알려진 항체와 비교할 때 우수한 효능제이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM을 통한 신호전달을 유도한다. 일부 실시형태에서, HVEM을 통한 신호전달은 HVEM 하류 신호전달이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 세포 상의 HVEM에 결합하여 세포에서 HVEM 신호전달을 활성화시킨다/유도한다. 일부 실시형태에서, HVEM 신호전달은 활성화된 B 세포의 핵 인자 카파-경쇄-인헨서(NF- κ B) 신호전달의 활성화를 포함한다. 일부 실시형태에서, NF- κ B 신호전달은 유전자의 프로모터 내의 NF- κ B 반응 요소에 의한 유전자의 조절을 포함한다. 일부 실시형태에서, 신호전달은 세포의 증가된 세포독성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 신호전달은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 접촉하는, HVEM을 발현하는 세포의 증가된 세포독성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 증가된 세포독성은 전염증성 사이토카인의 증가된 분비를 포함한다. 일부 실시형태에서, 전염증성 사이토카인은 IL-1, IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF α , IFN γ , MCP1, IL-12, IL-18, IL-23 및 CM-CSF로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 전염증성 사이토카인은 IFN γ 이다. 일부 실시형태에서, 증가는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉하지 않은 세포에 비교할 때의 증가이다. 일부 실시형태에서, 증가는 적어도 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 증가이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 실시형태를 나타낸다.

[0059] 일부 실시형태에서, 세포는 면역 세포이고, 신호전달은 면역 활성화를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 림프구이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 CD8 $^{+}$ T 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 CD4 $^{+}$ T 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 감마/델타 T 세포가 아니다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 감마/델타 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 NK 세포이다. 일부 실시형태에서, HVEM 신호전달의 활성화는 면역 세포의 활성화를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 증가된 증식을 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 증가된 세포독성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 증가된 이동을 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 증가된 귀소(homing)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 증가된 세포 군집화를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 T 세포 활성화이다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 Th1 T 세포의 수 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 증가는 Th2 T 세포에 비해 상대적인 증가이다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 CD8 $^{+}$ T 세포의 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 T 조절 세포의 감소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 활성화는 41BB, CD69, CD25, CD107a, HLA-DR 및 사이토카인의 분비로부터 선택된 마커의 발현 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이토카인은 전염증성 사이토카인이다. 일부 실시형태에서, T 세

포 활성화는 증가된 T 세포 군집화를 포함한다.

[0060] 일부 실시형태에서, 세포는 암 세포이고, 신호전달은 항-종양 효과를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-종양 효과는 증가된 아폽토시스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-종양 효과는 감소된 증식을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-종양 효과는 증가된 화학치료 감수성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-종양 효과는 감소된 이동성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-종양 효과는 감소된 침입성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-종양 효과는 감소된 전이성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-종양 효과는 감소된 자기-재생(self-renewal)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 효과는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉하지 않은 암 세포와 비교한 효과이다. 일부 실시형태에서, 감소는 적어도 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 100% 감소이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 실시형태를 나타낸다.

[0061] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 아폽토시스를 유도하지 않는다. 일부 실시형태에서, 아폽토시스의 유도는 아폽토시스의 직접 유도이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 아폽토시스를 직접 유도하지 않는다. 본 명세서에 사용된 "직접 유도"는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 결합의 즉각적인 결과로 발생하며, 결합된 세포 내에서 하류 신호전달을 특징으로 하지 않는 결과를 말한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 세포독성이 아니다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 그 자체 내에서 그리고 그 자체로 세포독성이 아니다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체-유도 세포 세포독성(ADCC)을 유도하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 보체 의존적 세포독성(CDC)을 유도하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 세포독성 모이러티를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 세포에 의해 발현된 HVEM에 결합할 때, HVEM을 발현하는 세포의 아폽토시스를 유도하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다른 세포와의 상호작용을 통한 아폽토시스를 유도하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM을 발현하는 세포의 사멸을 직접적으로 유도하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 사멸을 위해서 세포를 표적화하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 간접적인 아폽토시스를 유도한다. 일부 실시형태에서, 간접 아폽토시스는 아폽토시스로 이어지는 HVEM을 통한 하류 신호전달에 의해 유도된 아폽토시스이다. 일부 실시형태에서, 간접 아폽토시스는 신호 전달을 요구하는 아폽토시스이다. 일부 실시형태에서, 간접 아폽토시스는 제2 세포의 관여가 필요하지 않는 아폽토시스이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 면역 세포에서 아폽토시스를 유도하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 암 세포에서 아폽토시스를 유도한다.

[0062] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 CD160 간의 상호작용을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당단백에 알려진 항체와 비교할 때 우수한 저해를 유도한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 LT α 간의 상호작용을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 단순 포진 바이러스 타입 1 당단백질 D(HSV1-gD) 간의 상호작용을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 CD160, HSV1-gD 및 LT α 중 적어도 2개 간의 상호작용을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 CD160 간의 상호작용을 차단한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 LT α 간의 상호작용을 차단한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 HSV1-gD 간의 상호작용을 차단한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 CD160, HSV1-gD 및 LT α 중 적어도 2개 간의 상호작용을 차단한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 CD160, HSV1-gD 및 LT α 모두와의 상호작용을 저해한다/차단한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HVEM과 CD160, HSV1-gD 및 LT α 중 적어도 하나 간의 상호작용을 저해하거나 차단하지 않는다.

[0063] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이들의 단편은 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이들의 단편은 단쇄 항체(scFv)이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이들의 단편은 단일 도메인 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간화 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 차단 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 친화도 성숙 항체이다.

[0064] 본 명세서에서 사용된 "항체"라는 용어는, 내부 표면 형태를 갖는 3-차원 결합 공간과, 항원의 항원 결정기의 특징부에 상보적인 전하 분포를 갖는 폴리펩티드 사슬의 폴딩으로부터 형성된 적어도 하나의 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드의 그룹을 말한다. 항체는 전형적으로 폴리펩티드 사슬의 2개의 동일한 쌍을 포함하는 이량체 형태를 가지며, 각각의 쌍은 하나의 "경쇄" 및 하나의 "중쇄"를 갖는다. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 항체는 올리고클론성, 다클론성, 단클론성, 키메라, 낙타화,

CDR-이식, 다중특이적, 이중특이적, 촉매적, 인간화, 완전 인간, 항-개체특이형(anti-idiotypic) 항체 및 가용성 또는 결합된 형태로 표지될 수 있는 항체 뿐만 단독으로 또는 다른 아미노산 서열과 조합하여, 에피토프-결합 단편을 포함하는 항체의 단편, 변이체 또는 유도체일 수 있다. 항체는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 용어 항체는 또한 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 단일 가닥 항체(svFC), 이량체성 가변 영역(디아바디(Diabody)) 및 이항화-결합 가변 영역(dsFv)을 포함하나 이에 제한되지 않는 결합 단편을 포함한다. 특히, 항체는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성 단편, 즉, 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함한다. 항체 단편은 Fc 영역 또는 이의 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는 또 다른 면역글로불린 도메인에 융합될 수 있거나 또는 융합될 수 없다. 당업자는 scFv-Fc 융합, 가변 영역(예를 들어, VL 및 VH)~Fc 융합 및 scFv-scFv-Fc 융합을 포함하나 이에 제한되지 않는 다른 융합 생성물이 생성될 수 있음을 추가로 이해할 것이다.

[0065] 면역글로불린 분자는 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스의 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG2 또는 IgG4를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG2를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG4를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG1를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG3를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 독성이 감소된 변형된 IgG1 또는 IgG3을 포함한다.

[0066] 자연적으로 발생하는 항체 구조의 기본 단위는 비공유 회합 및 이항화 결합 둘 다에 의해 함께 연결된 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 약 150,000 달톤의 이중사량체성 당단백질 복합체이다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 쇠간 이항화 가교를 갖는다. 5개의 인간 항체 클래스(IgG, IgA, IgM, IgD 및 IgE)가 존재하며, 이들 클래스 내에서, 다양한 서브클래스는 단일 항체 분자 내 면역글로불린 단위의 수, 개별 단위의 이항화 가교 구조, 및 쇠 길이 및 순서의 차이와 같은 구조적 차이에 기반하여 인식된다. 항체의 클래스 및 서브클래스는 이소형이다.

[0067] 중쇄 및 경쇄의 아미노 말단 영역은 카르복시 말단 영역보다 서열이 더 다양하며, 따라서 가변 도메인이라고 불린다. 항체 구조의 이 부분은 항체의 항원-결합 특이성을 부여한다. 중쇄 가변(VH) 도메인 및 경쇄 가변(VL) 도메인은 함께 단일 항원-결합 부위를 형성하며, 따라서 기본 면역글로불린 단위는 2개의 항원-결합 부위를 갖는다. 특히 아미노산 잔기는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 사이에 계면을 형성하는 것으로 여겨진다(Chothia et al., J. Mol. Biol. 186, 651-63 (1985); Novotny and Haber, (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82 4592-4596).

[0068] 중쇄 및 경쇄의 카르복시 말단 부분은 불변 도메인, 즉, CH1, CH2, CH3, CL을 형성한다. 이들 도메인에서 다양성은 훨씬 적지만, 하나의 동물 종에서 또 다른 종까지 차이가 있으며, 더 나아가, 동일한 개체 내에서 여러 상이한 이소형의 항체가 있으며, 각각은 상이한 기능을 갖는다.

[0069] 용어 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 본 명세서에 정의된 바와 같이 초가변 영역 이외인 항체의 가변 도메인 내 아미노산 잔기를 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "초가변 영역"은 항원 결합에 책임이 있는 항체의 가변 도메인 내 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터 아미노산 잔기를 포함한다. CDR은 주로 항원의 에피토프에 대한 결합에 책임이 있다. FR 및 CDR의 정도는 정확하게 정의되었다(Kabat et al. 참조). 일부 실시형태에서, CDR 위치는 Kabat 넘버링 체계에 의해서 결정된다. 일부 실시형태에서, CDR 위치는 EU 넘버링 체계에 의해서 결정된다.

[0070] 면역글로불린 가변 도메인을 또한 IMGT 정보 시스템([www://imgt.cines.fr/](http://www.imgt.cines.fr/)) (IMGT®/V-Quest)을 사용하여 분석되어 CDR을 비롯한 가변 영역 분절을 확인한다. 예를 들어, 문헌[Brochet, X. et al, Nucl. Acids Res. J6:W503-508 (2008)].

[0071] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "인간화 항체"는 인간 항체와의 유사성을 증가시키도록 변형된 단백질 서열을 갖는 비-인간 종으로부터의 항체를 지칭한다. 인간화 항체는 인간 항체와 유사한 서열로 둘러싸인 비-인간 항체의 CDR을 암호화하는 재조합 DNA의 생산에 의해 생산될 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간화 항체는 키메라 항체이다. 일부 실시형태에서, 인간화는 본 발명의 CDR을 인간 항체 스캐폴드 또는 골격 내에 삽입하는 것을 포함한다. 인간화 항체는 당업계에 널리 알려져 있고 본 발명의 CDR을 보유하는 인간화 항체를 생산하는 임의의 방법이 이용될 수 있다.

[0072] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "단클론성 항체" 또는 "mAb"는 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 동일하고/하거나 단클론성 항체의 생산 동안 발생할 수

있는 가능한 변이체를 제외하고, 동일한 에피토프에 결합하며, 이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다. 전형적으로 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제제와는 대조적으로, 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지시된다. 이들의 특이성 이외에도, 단클론성 항체는 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에서 유리하다. 수식어 "단클론성"은 항체의 실질적으로 동종 집단으로부터 수득되는 항체의 특성을 나타내고 임의의 특이적 제조 방법에 의해 생산된 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에 제공된 방법에 따라 사용될 단클론성 항체는 Kohler et al, Nature 256:495 (1975)에 의해 처음 기재된 하이브리도마 방법으로 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법(예를 들어, 미국 특허 번호 제4,816,567호 참조)으로 제조될 수 있다. "단클론성 항체"는 또한 예를 들어, Clackson et al, Nature 352:624-628 (1991) 및 Marks et al, J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991)에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다.

[0073] 본 발명의 mAb는 IgG, IgM, IgD, IgE 또는 IgA를 포함하는 임의의 면역글로불린 클래스의 것일 수 있다. mAb를 생산하는 하이브리도마는 시험관내 또는 생체내에서 배양될 수 있다. 높은 역가의 mAb는 개별 하이브리도마의 세포가 자연 그대로-프라이밍된 Balb/c 마우스에 복강내로 주사되어 고농도의 원하는 mAb를 함유하는 복수액을 생산하는 경우 생체내 생산으로 수득될 수 있다. 이소형 IgM 또는 IgG의 mAb는 당업자에게 널리 알려진 칼럼 크로마토그래피 방법을 사용하여 이러한 복수액, 또는 배양 상청액으로부터 정제될 수 있다.

[0074] "항체 단편"은 온전한 항체, 바람직하게는 이의 항원 결합 영역을 포함하는 부분을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편; 디아바디; 탠덤 디아바디(taDb), 선형 항체(예를 들어, 미국 특허 제 5,641,870호, 실시예 2; 문헌[Zapata et al, Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)]); 1-아암 항체, 단일 가변 도메인 항체, 미니바디, 단일-쇄 항체 분자; 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체(예를 들어, Db-Fc, taDb-Fc, taDb-CH3, (scFv)₄-Fc, 디-scFv, 바이-scFv, 또는 탠덤(디, 트리)-scFv); 및 이중특이적 T-세포 인계 이저(BiTE)를 포함한다.

[0075] 항체의 파편인 분해는 "Fab" 단편이라고 불리는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생산하며, 각각은 단일 항원-결합 부위, 및 잔류 "Fc" 단편을 가지며, 그 이름은 용이하게 결정화하는 능력을 반영한다. 펩신 처리는 2개의 항원-결합 부위를 갖고 여전히 항원을 교차 연결할 수 있는 F(ab')₂ 단편을 생산한다.

[0076] "Fv"는 완전 항원-인식 및 항원-결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 치밀한 비-공유 회합으로 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 이 구성에서 VH-VL 이량체의 3개의 표면이 있다. 집합적으로, 6개의 초가변 영역은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 초가변 영역만을 포함하는 Fv의 절반)조차도 전체 결합 부위보다 낮은 친화성에도 불구하고 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0077] Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH1)을 함유한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카르복시 말단에서 약간의 잔기를 첨가한다는 점에서 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본 명세서에서 Fab'을 지정하며, 여기서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)는 적어도 하나의 유리 티올 기를 보유한다. F(ab')₂ 항체 단편은 원래 Fab' 단편의 쌍 사이에 힌지 시스테인을 갖는 것들로부터 생산되었다. 항체 단편의 다른 화학적 결합이 또한 알려져 있다.

[0078] 임의의 척추동물 종으로부터의 항체(면역글로불린)의 "경쇄"는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파 및 람다라고 불린 2개의 분명하게 구별되는 유형 중 하나에 할당될 수 있다.

[0079] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체는 상이한 클래스에 할당될 수 있다. 온전한 항체의 5개의 주요 클래스: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 일부는 서브클래스(이소형), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 추가로 나뉘질 수 있다. 상이한 클래스의 항체에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, 델타, ε, 감마, 및 마이크로라고 불린다. 상이한 클래스의 면역글로불린 소단위 구조 및 3차원 구성은 널리 알려져 있다.

[0080] "단일-쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하며, 여기서 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇠 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, Fv 폴리펩티드는 scFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성할 수 있게 하는 VH 및 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. scFv의 검토투를 위해 문헌[The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)] 참조.

[0081] 용어 "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 지칭하며, 이 단편은 동일한 폴리펩티드 쇠

(VH-VL) 내 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다. 너무 짧은 링커를 사용하여 동일한 쇠 상의 2개의 도메인 사이에 쌍형성을 허용함으로써, 도메인이 또 다른 쇠의 상보성 도메인과 쌍을 형성하고 2개의 항원-결합 부위를 생성하게 한다. 디아바디 생산은 당업계에 알려져 있고, 문헌[Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)]에 기재되어 있다.

[0082] 본 발명의 단클론성 항체는 당업계에 널리 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예는 다양한 기술, 예컨대, 문헌[Kohler, G. and Milstein, C, Nature 256: 495-497 (1975)]; 문헌[Kozbor et al, Immunology Today 4: 72 (1983)]; 문헌[Cole et al, pg. 77-96 in MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc. (1985)]에서의 기술을 포함한다.

[0083] 생체내에서 항체를 형성하는 통상적인 방법 외에도, 항체는 파지 디스플레이 기술을 사용하여 시험관내에서 생성될 수 있다. 이러한 재조합 항체의 생산은 통상적인 항체 생산과 비교하여 훨씬 더 빠르고 수많은 항원에 대해 생성될 수 있다. 또한, 통상적인 방법을 사용할 때, 많은 항원은 비-면역원성 또는 극도로 독성인 것으로 입증되어 동물에서 항체를 생성하는 데 사용될 수 없다. 더욱이, 재조합 항체의 친화성 성숙(즉, 친화성 및 특이성 증가)은 매우 간단하고 상대적으로 빠르다. 최종적으로, 특이적 항원에 대한 다수의 상이한 항체가 하나의 선택 절차에서 생성될 수 있다. 재조합 단클론성 항체를 생성하기 위해, 디스플레이 라이브러리에 기초한 다양한 방법을 모두 사용하여 상이한 항원 인식 부위를 갖는 대규모 항체 풀을 생성할 수 있다. 이러한 라이브러리는 다양한 방식으로 만들어질 수 있다: 하나의 방식은 중쇄 생식계열 유전자 풀에서 합성 CDR3 영역을 클로닝함으로써 합성 레퍼토리를 생성하여 큰 항체 레퍼토리를 생성할 수 있으며, 이로부터 다양한 특이성을 갖는 재조합 항체 단편을 선택할 수 있다. 하나의 방식은 항체 라이브러리의 구축을 위한 출발 물질로서 인간의 림프구 풀을 사용할 수 있다. 인간 IgM 항체의 미경험 레퍼토리를 구축하여 다양성이 큰 인간 라이브러리를 생성하는 것이 가능하다. 이 방법은 상이한 항원에 대한 수많은 항체를 성공적으로 선택하기 위해 널리 사용되었다. 박테리오파지 라이브러리 구축 및 재조합 항체의 선택을 위한 프로토콜은 널리 알려진 참조 텍스트 문헌[Current Protocols in Immunology, Colligan et al (Eds.), John Wiley & Sons, Inc. (1992-2000), Chapter 17, Section 17.1]에 제공된다.

[0084] 일부 실시형태에서, 항체 및 이의 일부는 항체, 항체의 단편, Fab 및 F(ab')₂, 단일-도메인 항원-결합 재조합 단편 및 천연 나노바디를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 Fv, Fab, F(ab')₂, scFv, scFv₂ 또는 scFv₄ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0085] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 암호화하는 핵산 서열을 제공한다.

[0086] 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 경쇄 또는 중쇄와 같은 전체 면역글로불린 분자 쇠를 암호화할 수 있다. 완전 중쇄는 중쇄 가변 영역(VH) 뿐만 아니라 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하며, 전형적으로 3개의 불변 도메인: CH1, CH2 및 CH3; 및 "힌지" 영역을 포함할 것이다. 일부 상황에서, 불변 영역의 존재가 바람직하다.

[0087] 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있는 다른 폴리펩티드는 항원-결합 항체 단편 예컨대 단일 도메인 항체 ("dAb"), Fv, scFv, Fab' 및 CHI를 포함하고 CK 또는 CL 도메인은 절단되었다. 미니바디는 통상적인 항체보다 더 작으므로 임상/진단 용도에서 더 나은 조직 침투를 달성해야 하지만 dAb와 같은 2가이프로 1가 항체 단편보다 더 높은 결합 친화성을 유지해야 한다. 따라서, 문맥에서 달리 지시하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 전체 항체 분자뿐만 아니라, 상기 논의된 유형의 항원-결합 항체 단편도 포함한다. 암호화된 폴리펩티드 내에 존재하는 각각의 프레임워크 영역은 상응하는 인간 수용체 프레임워크에 비해 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 프레임워크 영역은 엑셉터 프레임워크 영역에 비해서 총 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 개시된 단백질 생성물을 포함하는 개별 아미노산의 특성을 고려하면, 일부 합리적인 치환이 당업자에 의해 인식될 것이다. 아미노산 치환, 즉, "보존적 치환"은 예를 들어 수반된 잔기의 극성, 전하, 용해도, 소수성, 친수성, 및/또는 양친매성 속성의 유사성에 기초하여 이루어질 수 있다.

[0088] 적합하게, 본 명세서에 기재된 리뉴클레오티드는 단리 및/또는 정제될 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 단리된 폴리뉴클레오티드이다.

[0089] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "비-자연적으로 발생하는" 물질, 조성물, 독립체, 및/또는 물질, 조성물, 또는 독립체의 임의의 조합, 또는 이의 임의의 문법적 변이는 명시적으로 제외하지만, "자연적으로-발생하는" 것으로 당업자에 의해 널리 이해되거나, 판사 또는 행정 또는 사법 기구에 의해 "자연적으로-발생하는" 것으로 결정되거나 또는 해석되거나, 또는 언제든지 결정되거나 또는 해석될 수 있는 물질, 조성물, 독립체, 및/또는

물질, 조성물, 또는 독립체의 임의의 조합의 형태만 제외하는 조건부 용어이다.

[0090] 일부 실시형태에서, 항체는 IgG4를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG2를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG2 또는 IgG4를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG1을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG3을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG1 또는 IgG3을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체는 돌연변이 IgG1 및/또는 IgG3을 포함하며, 돌연변이는 ADCC, CDC 또는 둘 다의 유도를 저해한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 FcR 감마 결합 모티프이다.

[0091] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 WO2020222235에 존재하는 항체가 아니다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1(SYAMS)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 2(AISGSGGSTYYADSVKG)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 3(APGDYTAYFDY)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 서열번호 4(RASQSVSSYLA)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 5(GASSRAT)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 6(QQYGSSPPYT)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 모두 포함하지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3 및 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 모두 포함하지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 둘 다 포함하지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1(SYAMS)에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, 서열번호 2(AISGSGGSTYYADSVKG)에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2, 서열번호 3(APGDYTAYFDY)에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3, 서열번호 4(RASQSVSSYLA)에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L1, 서열번호 5(GASSRAT)에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L2, 및 서열번호 6(QQYGSSPPYT)에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 모두 포함하지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3 및 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 모두 포함하지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2 및 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3을 둘 다 포함하지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 포함하지 않는다.

[0092] 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 17($X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_{21}YYADSVX_8G$)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_1 은 A, G 또는 N이고, X_2 는 S, N, G 또는 Y이고, X_3 은 G 또는 S이고, X_4 는 S, N 또는 P이고, X_5 는 G 또는 P이고, X_6 은 G, D, S, E, Q 또는 N이고, X_7 은 S, Y, G 또는 R이고, X_{21} 은 T, A, E, G 또는 N이고, X_8 은 E 또는 K이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 49($X_1IX_2X_3X_4X_5X_{18}X_7X_{19}YYADSVX_{20}G$)에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, X_1 은 A, G 또는 N이고, X_2 는 S, N, G 또는 Y이고, X_3 은 G 또는 S이고, X_4 는 S, N 또는 P이고, X_5 는 G 또는 P이고, X_{18} 은 C 이외의 임의의 아미노산이고, X_7 은 S, Y, G 또는 R이고, X_{19} 는 S 또는 C 이외의 임의의 아미노산이고, X_{20} 은 임의의 아미노산이다.

[0093] 일부 실시형태에서, X_{18} 은 C 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{18} 은 C 이외의 임의의 아미노산으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_{18} 은 X_6 이다. 일부 실시형태에서, X_{18} 은 G, D, S, 또는 N이다. 일부 실시형태에서, X_{18} 은 G 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{18} 은 G 이외의 임의의 아미노산으로부터 선택된다.

[0094] 일부 실시형태에서, X_{19} 는 C 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{19} 는 C 이외의 임의의 아미노산

으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_{19} 는 S 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{19} 는 S 이외의 임의의 아미노산으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_{19} 는 C 또는 S 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{19} 는 C 및 S 이외의 임의의 아미노산으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_{19} 는 T 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{19} 는 T 이외의 임의의 아미노산으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_{19} 는 T이다.

[0095]

일부 실시형태에서, X_{20} 은 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 임의의 아미노산으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 K 이외의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 C 또는 S 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 K, C 또는 S 이외의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 양으로 하전되지 않은 아미노산이다. 일부 실시형태에서, 양으로 하전된 아미노산은 K, R 또는 H이다. 일부 실시형태에서, 양으로 하전된 아미노산은 K, R 및 H 중 임의의 것이다. 일부 실시형태에서, 하전은 pH 7.0에서 하전된다. 일부 실시형태에서, 하전은 중성 pH에서 하전된다. 일부 실시형태에서, 하전은 하전된 측쇄를 포함하는 것이다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 음으로 하전된 아미노산이다. 일부 실시형태에서, 음으로 하전된 아미노산은 E 또는 D이다. 일부 실시형태에서, 음으로 하전된 아미노산은 E 및 D로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 K 또는 E이다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 K 및 E로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 음으로 하전된 아미노산 또는 극성 아미노산이다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 음으로 하전된 아미노산 및 극성 아미노산으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 극성 아미노산은 Y, S, T, N 또는 Q이다. 일부 실시형태에서, 극성 아미노산은 Y, S, T, N 및 Q로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 K이다. 일부 실시형태에서, X_{20} 은 E이다.

[0096]

일부 실시형태에서, X_1 은 A, G 또는 N이다. 일부 실시형태에서, X_1 은 A, G 및 N으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_2 는 S, N, G 또는 Y이다. 일부 실시형태에서, X_2 는 S, N, G 및 Y로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_3 은 G 또는 S이다. 일부 실시형태에서, X_3 은 G 및 S로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_4 는 S, N 또는 P이다. 일부 실시형태에서, X_4 는 S, N 및 P로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_5 는 G 또는 P이다. 일부 실시형태에서, X_5 는 G 및 P로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_6 은 G, D, S, 또는 N이다. 일부 실시형태에서, X_6 은 G, D, S, 및 N으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_7 은 S, Y, G 또는 R이다. 일부 실시형태에서, X_7 은 S, Y, G 및 R로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, X_8 은 E 또는 K이다. 일부 실시형태에서, X_8 은 E 및 K로부터 선택된다.

[0097]

일부 실시형태에서, CDR-H2는 하기로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 서열번호 2, 서열번호 20(GINGNGDYTYADSVK), 서열번호 21(AIGGSGSGTYADSVK), 서열번호 22(NIYSPNRTYYADSVK), 서열번호 23(NINGPGNGTYADSVK), 서열번호 47(NIYSPNRTYYADSVK), 서열번호 48(AISGSGGTYADSVK), 서열번호 57(NIYSPNDRYYADSVK), 서열번호 58(NIYSPNRTYYADSVK), 서열번호 59(NIYSPNRTYYADSVK), 서열번호 60(NIYSPNRTYYADSVK), 서열번호 61(NIYSPNRTYYADSVK), 서열번호 62(NIYSPNRTYYADSVK), 서열번호 63(NIYSPNRTYYADSVK), 서열번호 64(NIYSPNRTYYADSVK) 및 서열번호 65(NIYSPNRTYYADSVK). 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 2를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 2로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 20으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 21을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 21로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 22를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 22로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 23을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 23으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 17이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 17을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 17로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 47을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 47로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 48을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 48로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 57를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 57로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 58을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 58로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 59를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 59로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 60을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 60으로 이루어진다. 일부 실시형태

에서, CDR-H2는 서열번호 61을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 61으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 62를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 62로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 63을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 63으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 64를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 64로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 65를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 65로 이루어진다.

[0098] 일부 실시형태에서, CDR-H3은 하기로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 서열번호 3, 서열번호 24(ASYRNYNYGDY), 서열번호 25(ASYDPTNYDY) 및 서열번호 26(ASYRSTNYFDY). 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 3을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 3으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 24를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 24로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 25를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 25로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 26을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 26으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 18이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 18을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 18로 이루어진다.

[0099] 일부 실시형태에서, CDR-L3은 하기로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 서열번호 6 및 서열번호 27(QQYGSYPPLT). 일부 실시형태에서, CDR-L3은 서열번호 6을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-L3은 서열번호 6으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-L3은 서열번호 27을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-L3은 서열번호 27로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-L3은 서열번호 19이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 19를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 19로 이루어진다.

[0100] 일부 실시형태에서, CDR은 불안정 경향성이 없다. 일부 실시형태에서, CDR은 불안정 경향성이 없다. 일부 실시형태에서, 불안정 경향성은 산 불안정 경향성이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 분해에 대한 경향성이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 절단에 대한 경향성이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 DP 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, $X_{11}X_{12}$ 는 DP가 아니다. 일부 실시형태에서, X_{11} 이 D인 경우, X_{12} 는 t P, G, D, S, T 또는 H가 아니다. 일부 실시형태에서, X_{11} 이 D인 경우, X_{12} 는 P가 아니다. 일부 실시형태에서, 경향성은 아스파르트이트 이성질체화에 대한 경향성이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 DG 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 DT 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 DS 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 DD 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 DH 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 탈아미드화에 대한 경향성이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 NG 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 NS 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 NT 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 NH 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 NN 디-아미노산이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 N-연결된 글리코실화에 대한 경향성이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 NXS/T(서열번호 84)이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 NXS이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 NXT이다. 이들 경향성에서 이들 경향성 서열에서 X가 임의의 아미노산일 수 있음이 이해될 것이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 유리 시스템인 잔기이다. 일부 실시형태에서, 모든 CDR은 유리 시스템인 잔기가 없다. 일부 실시형태에서, 경향성은 산화 경향성이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 표면 노출된 메티오닌 또는 트립토판 잔기이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 표면 노출된 메티오닌 잔기이다. 일부 실시형태에서, 경향성은 표면 노출된 트립토판 잔기이다. 일부 실시형태에서, CDR은 경향성을 제거하는 단일 아미노산 변화를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR은 디-아미노산 서열을 제거하는 단일 아미노산 변화를 포함한다.

[0101] 일부 실시형태에서, CDR-H2는 N-글리코실화 부위가 없다. 일부 실시형태에서, N-글리코실화 부위는 NXS/T를 포함하고, 여기서 X는 임의의 아미노산이고, 제3 아미노산은 S 또는 T이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 106(NIYSNPNRX₂₂YYADSVGE)을 포함한다. 일부 실시형태에서, X_{22} 는 S 및 T 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 107(NIYSNPNRX₂₃YYADSVGE)을 포함한다. 일부 실시형태에서, X_{23} 은 S, T 및 C 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 106으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 107로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 112(NIYSNPNX₂₄RTYYADSVGE)를 포함한다. 일부 실시형태에서, X_{24} 는 N 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 113(NIYSNPNX₂₅RTYYADSVGE)을 포함한다. 일부 실시형태에서, X_{25} 는 N 및 C 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 114(NIYSNPNX₂₆RTYYADSVGE)를 포함한다. 일부 실시형태에서, X_{26} 은 G, D, S,

E, Q 또는 N이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 112로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 113으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 서열번호 114로 이루어진다.

[0102]

[illegible]

호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H64는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0103] 일부 실시형태에서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 24, 서열번호 25 및 서열번호 26으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0104] 일부 실시형태에서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0105] 일부 실시형태에서, CDR-H1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H2는 서열번호 2, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22 및 서열번호 23으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-H3은 서열번호 3, 서열번호 24, 서열번호 25 및 서열번호 26으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, CDR-L3은 서열번호 6 및 서열번호 27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0106] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGTLLTVSS(서열번호 7)를 포함하는 중쇄를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7을 포함하는 중쇄 및 서열번호 27을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0107] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGINGNDYTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGTLLTVSS(서열번호 28)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGSGSGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGTLLTVSS(서열번호 29)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNINPNRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGTLLTVSS(서열번호 30)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNINGPNGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 31)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 50)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 51)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPDRYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 66)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPRTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 67)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPGRTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 68)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPQRTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 69)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPSRTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 70)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPNRAYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 71)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPNREYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 72)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPNRGYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 73)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISNPNRNYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD

YTAYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 74)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYR

NYNYGDYWGQGLVTVSS(서열번호 32)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYD

PTNYDYWGQGLVTVSS(서열번호 33)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYR

STNYFDYWGQGLVTVSS(서열번호 34)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 28 내지 34, 50 내지 51 및 66 내지 74로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7, 28 내지 34, 50 내지 51 및 66 내지 74로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 28 내지 34, 50 내지 51 및 66 내지 74로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7, 28 내지 34, 50 내지 51 및 66 내지 74로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 28 내지 34, 50 내지 51 및 66 내지 74로부터 선택된 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7, 28 내지 34, 50 내지 51 및 66 내지 74로부터 선택된 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을

포함한다.

[0108]

일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 하기로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다: ELVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPYTFGQG TKVEIK(서열번호 8) 및 ELVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSYPPLTFGQG TKVEIK(서열번호 35). 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8 및 서열번호 35로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 35를 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8 및 35로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 35를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8 및 35로부터 선택된 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0109]

일부 실시형태에서, 중쇄는 MGWSCIIILFLVATATGVHS(서열번호 36)를 포함하는 N-말단 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 36으로 이루어진 N-말단 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 7, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73 및 서열번호 74 중 임의의 것에 대한 N-말단에 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, N-말단 펩티드는 신호 펩티드이다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 신호 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 신호 펩티드가 없다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 신호 펩티드가 결여되어 있다. 일부 실시형태에서, 세포에서 처음 발현될 때 중쇄는 신호 펩티드를 포함하고, 신호 펩티드는 절단되고, 분비된 중쇄는 신호 펩티드가 결여되어 있다. 신호 펩티드는 당업계에 잘 알려져 있고, 항체쇄의 분비를 유도하는 기능을 하는 임의의 신호 펩티드가 사용될 수 있다.

[0110]

일부 실시형태에서, 중쇄는 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHLQDNLNGKEYCKKVS NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 37)를 포함하는 C-말단 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 37으로 이루어진 C-말단 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 중쇄 불변 영역이다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 7, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73 및 서열번호 74 중 임의의 것에 대한 C-말단에 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 IgG 골격이다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 C-말단 펩티드가 결여되어 있다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 C-말단 펩티드가 없다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 세포독성이 없다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 세포독성을 감소시키도록 돌연변이된다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 항체 힌지 도메인을 포함한다. 당업자는 중쇄의 힌지 도메인에 존재하는 이황화 가교가 중쇄 이량체화에 충분하다는 것을 이해할 것이다. 힌지 영역 자체는 세포독성을 부여하지 않는다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 CH1 도메인을 포함한다. 당업자는 중쇄의 CH1 도메인과 경쇄의 CL 도메인 사이를 형성하는 이황화 가교가 중쇄-경쇄 이량체화 및 기능 항체 또는 항원 결합 단편의 형성에 충분하다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 이량체화 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이량체화 도메인은 2개의 중쇄 사이에 이량체화를 유도하기에 충분하다. 일부 실시형태에서, 이량체화 도메인은 중쇄와 경쇄 사이에 이량체화를 유도하기에 충분하다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 2개의 이량체화 도메인, 즉, 2개의 중쇄 사이에 이량체화를 유도하기에 충분한 제1 도메인 및 중쇄와 경쇄 사이에 이량체화를 유도하기에 충분한 제2 이량체화 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이량체화는 이황화 결합을 형성한다.

[0111]

일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM

NSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 9)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 9의 서열로 이루어진다. 서열번호 9는 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 85)를 생성하는 신호 펩티드(서열번호 36)가 결합될 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있다.

[0112] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSX₁IX₂X₃X₄X₅X₆X₇YYADSVX₈GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 54)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 54의 서열로 이루어진다. 서열번호 54는 또한 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다.

[0113] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSX₁IX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉YYADSVX₂₀GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 55)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 55의 서열로 이루어진다. 서열번호 55는 또한 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다.

[0114] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄YX₁₅DYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 56)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 56의 서열로 이루어진다. 서열번호 56는 또한 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다.

[0115] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGINGNDYTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 86)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 86은 또한 서열번호 39를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 86 또는 39로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGSGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYS

RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 87)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 87은 또한 서열번호 40를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 87 또는 40으로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 88)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 88은 또한 서열번호 41를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 88 또는 41으로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSNINGPNGNTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 89)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 89는 또한 서열번호 42를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 89 또는 42로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 90)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 90은 또한 서열번호 52를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 90 또는 52로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGTYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 91)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 91은 또한 서열번호 53을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 91 또는 53으로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 92)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 92는 또한 서열번호 75를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 92 또는 75로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISNPNRTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGDYTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 93)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 93은 또한 서열번호 76을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 93 또는 76으로 이

루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSN IYSNPGRITYYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD YTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 94)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 94는 또한 서열번호 77을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 94 또는 77로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSN IYSNPQRTYYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD YTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 95)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 95는 또한 서열번호 78을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 95 또는 78로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSN IYSNPNRAYYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD YTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 96)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 96은 또한 서열번호 79를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 96 또는 79로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSN IYSNPNREYYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD YTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 97)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 97은 또한 서열번호 80을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 97 또는 80으로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSN IYSNPNRGYYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD YTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 98)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 98은 또한 서열번호 81을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 98 또는 81로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSN IYSNPNRNYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD YTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 99)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 99는 또한 서열번호 82를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 99 또는 82로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWVSN IYSNPNRNYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPGD YTAYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCN

VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 100)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 100은 또한 서열번호 83을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 100 또는 83으로 이루어진 중쇄를 포함한다.

[0116] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYR NNYG DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 101)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 101은 또한 서열번호 43을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 101 또는 43으로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYD PTNYDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 102)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 102는 또한 서열번호 44를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 102 또는 44로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASYR STNYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 103)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 서열번호 103은 또한 서열번호 45를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 103 또는 45로 이루어진 중쇄를 포함한다.

[0117] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWWSNIYSNPXR₂₂YYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPG DYTAIFYDWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 108)를 포함하는 중쇄를 포함하고, 여기서 X₂₂는 S 및 T 이외의 임의의 아미노산이다. 서열번호 108은 또한 서열번호 109를 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWWSNIYSNPXR₂₃YYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPG DYTAIFYDWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 110)를 포함하는 중쇄를 포함하고, 여기서 X₂₃는 S, T 및 C 이외의 임의의 아미노산이다. 서열번호 110은 또한 서열번호 111을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWWSNIYSNPX₂₄RTYYADSV EGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAPG

DYTAYFDYWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTC
 NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
 LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFPLY
 SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 115)를 포함하는 중쇄를 포함하고, 여기서 X_{24} 는 N 이외의
 임의의 아미노산이다. 서열번호 115는 또한 서열번호 116을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호 36)를
 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의
 항원 결합 단편은
 QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNIIYNPX₂₅RTYYADSVGRFTISRDN SKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAKAPG
 DYTAYFDYWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTC
 NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
 LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFPLY
 SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 117)를 포함하는 중쇄를 포함하고, 여기서 X_{25} 는 N 및 C
 이외의 임의의 아미노산이다. 서열번호 117은 또한 서열번호 118을 생성하는 본 발명의 신호 펩티드(서열번호
 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 항체 또
 는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 108 내지 111 중 임의의 것으로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체
 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 108 내지 111 중 임의의 것으로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형
 태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 115 내지 120 중 임의의 것으로 이루어진 중쇄를 포함한다.
 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 108 내지 111 및 115 내지 120 중 임의의 것으
 로 이루어진 중쇄를 포함한다.

[0118] 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 39 내지 45, 52 내지 53 및 75 내지 83으로부터 선택
 된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 86 내지 103
 으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호
 9, 39 내지 45, 52 내지 53 및 75 내지 83으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에
 서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 85 내지 103으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일
 부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 39 내지 45, 52 내지 53 및 75 내지 83으로부터 선택된
 서열로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 86 내지 103으
 로부터 선택된 서열로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 9,
 39 내지 45, 52 내지 53 및 75 내지 83으로부터 선택된 서열로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서,
 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 85 내지 103으로부터 선택된 서열로 이루어진 중쇄를 포함한다.

[0119] 일부 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 36을 포함하는 N-말단 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 경쇄는 서
 열번호 36으로 이루어진 N-말단 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 36의 아미노산 서열
 을 포함한다. 일부 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 8 및 서열번호 35 중 임의의 것에 대해 N-말단에 서열번호
 36의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, N-말단 펩티드는 신호 펩티드이다. 일부 실시형태에서,
 경쇄는 신호 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 경쇄는 신호 펩티드가 없다. 일부 실시형태에서, 경쇄는
 신호 펩티드가 결여되어 있다. 일부 실시형태에서, 세포에서 처음 발현될 때 경쇄는 신호 펩티드를 포함하고,
 신호 펩티드는 절단되고, 분비된 경쇄는 신호 펩티드가 결여되어 있다.

[0120] 일부 실시형태에서, 경쇄는
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
 NRGEC(서열번호 38)를 포함하는 C-말단 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 38로 이루어
 진 C-말단 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 경쇄 불변 영역이다. 일부 실시형태에서,

경쇄는 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 경쇄는 서열번호 8 및 서열번호 35 중 임의의 것에 대해 C-말단에 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 CL 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CL은 카파 CL 도메인이다. 일부 실시형태에서, CL은 람다 CL 도메인이다. 당업자는 중쇄의 CH1 도메인과 경쇄의 CL 도메인 사이를 형성하는 이황화 가교가 중쇄-경쇄 이량체화 및 기능 항체 또는 항원 결합 단편의 형성에 충분하다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, C-말단 펩티드는 이량체화 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이량체화 도메인은 중쇄와 경쇄 사이에 이량체화를 유도 하기에 충분하다.

[0121] 일부 실시형태에서, 항체는 서열
ELVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPYTFGQG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC(서열번호 104)를 포함하는 경쇄를 포함한다. 서열번호 104는 또한 서열번호 10을 생성하는 본 발
명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다.
일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은
ELVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSYPPLTFGQG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC(서열번호 105)를 포함하는 경쇄를 포함한다. 서열번호 105는 또한 서열번호 46을 생성하는 본 발
명의 신호 펩티드(서열번호 36)를 포함할 수 있거나 상이한 신호 펩티드를 함유할 수 있음을 이해할 것이다.
일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 104 또는 10으로 이루어진 경쇄를 포함한다.
일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 105 또는 46으로 이루어진 경쇄를 포함한다.
일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 10 및 서열번호 46으로부터 선택된 서열을 포함하는
경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 104 및 서열번호 105로부터 선
택된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 10 및 서열
번호 46으로부터 선택된 서열로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은
서열번호 104 및 서열번호 105로부터 선택된 서열로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0122] 일부 실시형태에서, 중쇄와 경쇄는 링커에 의해 연결된다. 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 링커이다. 일
부 실시형태에서, 링커는 대부분 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 12개, 14개, 15개, 16
개, 18개, 20개, 22개, 24개 또는 25개의 아미노산 길이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 실시형태를
나타낸다. 일부 실시형태에서, 링커는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 12개, 14
개, 15개, 16개, 18개, 20개, 22개, 24개 또는 25개의 아미노산 길이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의
실시형태를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 링커는 1 내지 25개, 5 내지 25개, 10 내지 25개, 15 내지 25개, 20
내지 25개, 1 내지 20개, 5 내지 20개, 10 내지 20개, 15 내지 20개, 1 내지 15개, 5 내지 15개, 10 내지
15개, 1 내지 10개, 5 내지 10개 또는 1 내지 5개의 아미노산 길이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 실
시형태를 나타낸다.

[0123] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표 1에 제공된 것으로부터 선택된다.

[0124] [표 1]

본 발명의 항체

명칭	중쇄 가변 서열번호	중쇄 SP 없음 서열번호	중쇄 완전한 서열번호	경쇄 가변 서열번호	경쇄 SP 없음 서열번호	경쇄 완전한 서열번호
모체	7	85	9	8	104	10
H1	32	101	43	8	104	10
H3	33	102	44	8	104	10
H12	34	103	45	8	104	10
H4	30	88	41	8	104	10
H4-E64K	50	90	52	8	104	10
H4-N55D	66	92	75	8	104	10
H4-N55E	67	93	76	8	104	10
H4-N55G	68	94	77	8	104	10
H4-N55Q	69	95	78	8	104	10
H4-N55S	70	96	79	8	104	10
H4-T57A	71	97	80	8	104	10
H4-T57E	72	98	81	8	104	10
H4-T57G	73	99	82	8	104	10
H4-T57N	74	100	83	8	104	10
H5	31	89	42	8	104	10
H6	28	86	39	8	104	10
H8	29	87	40	8	104	10
Par-K64E	51	91	53	8	104	10
L18	7	85	9	35	105	46
L18-H4	30	88	41	35	105	46
L18-H5	31	89	42	35	105	46

[0125]

[0126]

일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 32를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 101을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 104를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 43을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 10을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0127]

일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 33을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 102를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 104를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 44를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 10을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0128]

일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 34를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 103을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 104를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 45를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 10을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0129]

일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 30을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 88을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 104를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 41을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 10을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0130]

일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 50을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 90을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 104를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 52를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 10을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0131]

일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 66을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 92를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 104를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 75를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 10을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0132]

일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 67을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 93을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 104를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 76을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 10을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0133]

일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 68을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하거나

번호 9를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 46을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.

- [0145] 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 30을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 35를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 88을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 105를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 41을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 46을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.
- [0146] 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 31을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 35를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 89를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 105를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 42를 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열번호 46을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다.
- [0147] 또 다른 양태에 의하면, 표 1에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편과 적어도 70%의 아미노산 동일성을 포함하고 해당 항체와 동일한 CDR을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0148] 당업자는 CDR이 항체/결합 단편의 결합 특이성을 정의하기 때문에 CDR이 유지되는 한 CDR 주위의 서열은 변형/변경될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 적어도 70%는 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 99% 또는 100%이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 실시형태를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 적어도 70%는 적어도 80%이다. 일부 실시형태에서, 적어도 70%는 적어도 90%이다.
- [0149] 본 발명의 조작된 항체는 예를 들어, 항체의 특성을 개선하기 위해서, VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 대해서 변형이 이루어진 항체를 포함한다. 전형적으로 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 하나의 접근법은 하나 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 생식계열 서열로 "역돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이를 겪은 항체는 항체가 유래된 생식계열 서열과 다른 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 항체가 유래된 생식계열 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다.
- [0150] 예를 들어, 4C7 VH 영역에서 위치 25, 68 및 82a의 프레임워크 아미노산은 모두 생식계열과 상이하며 각각 치환 H25S, S68T 및 T82aT에 의해 생식계열로 역돌연변이될 수 있다.
- [0151] 또 다른 유형의 프레임워크 변형은 프레임워크 영역 내에서 또는 심지어는 하나 이상의 CDR 영역 내에서 하나 이상의 잔기를 돌연변이시켜, T 세포 에피토프를 제거함으로써 항체의 잠재적인 면역원성을 감소시키는 것을 포함한다. 이 접근법은 "탈면역화"라고도 지칭되며 미국 특허 공개 번호 제20030153043호에 더 자세히 설명되어 있다.
- [0152] 추가로 또는 프레임워크 또는 CDR 영역 내에서 이루어진 변형에 대한 대안으로, 본 발명의 항체는 전형적으로 항체의 하나 이상의 기능적 특성, 예컨대, 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합 및/또는 항원 의존성 세포 세포 독성을 변경하기 위해 Fc 영역 내에 변형을 포함하도록 조작될 수 있다. 또한, 본 발명의 항체는 화학적으로 변형되거나(예를 들어, 하나 이상의 화학 모이머가 항체에 부착될 수 있음) 또는 변형되어 글리코실화를 변경하고, 다시 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경할 수 있다. 이들 실시형태 각각은 하기에서 더 자세히 설명된다. Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 Kabat의 EU 인덱스의 넘버링이다.
- [0153] 바람직한 실시형태에서, 항체는 중쇄 불변 영역의 힌지 영역 내의 위치 228(S228P; EU 인덱스)에 상응하는 위치에 세린의 프롤린으로의 돌연변이를 포함하는 IgG4 이소형 항체이다. 이 돌연변이는 힌지 영역에서 중쇄간 이황화 가교의 이질성을 폐지하는 것으로 보고되어 있다(상기 문헌[Angal et al.]; 위치 241은 Kabat 넘버링 시스템을 기반으로 함).
- [0154] 일 실시형태에서, CH1의 힌지 영역은 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수가 변경, 예를 들어 증가 또는 감소되도록 변형된다. 이러한 접근법은 미국 특허 제5,677,425호에 추가로 기재되어 있다. CH1의 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수는 예를 들어, 경쇄와 중쇄의 조립을 촉진하거나 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키기 위해 변경된다.
- [0155] 또 다른 실시형태에서, 항체의 Fc 힌지 영역은 항체의 생물학적 반감기를 감소시키도록 돌연변이된다. 보다 구체적으로, 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 비해 손상된 포도상구균 단백질 A(SpA) 결합을 갖도록 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 계면 영역에 도입된다. 이러한 접근법은 미국 특허 제6,165,745호에 더 자세히 설명되어 있다.
- [0156] 또 다른 실시형태에서, 항체는 이의 생물학적 반감기를 증가시키도록 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다.

예를 들어, 미국 특허 제6,277,375호에 기재된 바와 같이 다음 돌연변이 중 하나 이상이 도입될 수 있다: T252L, T254S, T256F. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 미국 특허 제5,869,046호 및 제6,121,022호에 기재된 바와 같이 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개 루프로부터 취해진 구체 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다.

[0157] 또 다른 실시형태에서, Fc 영역은 항체의 효과기 기능(들)을 변경하기 위해서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경된다. 예를 들어, 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 항체가 효과기 리간드에 대해 변경된 친화도를 갖도록 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있지만, 모 항체의 항원-결합 능력을 유지한다. 친화도가 변경되는 효과기 리간드는 예를 들어, Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 제5,624,821호 및 제5,648,260호에 더 자세히 설명되어 있다.

[0158] 또 다른 예에서, 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 항체가 C1q 결합을 변경하고/하거나 보체 의존성 세포독성(CDC)을 감소 또는 폐지하도록 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 제6,194,551호에 더 자세히 설명되어 있다.

[0159] 또 다른 예에서, 아미노산 위치 231 및 239 내의 하나 이상의 아미노산 잔기가 변경되어 보체를 고정하는 항체의 능력을 변경한다. 이러한 접근법은 PCT 공개 제WO 94/29351호에 추가로 설명되어 있다.

[0160] 또 다른 예에서, Fc 영역은 다음 위치에서 하나 이상의 아미노산을 변형함으로써 항체 의존성 세포 독성(ADCC)을 매개하는 항체의 능력을 증가시키고/시키거나 Fc γ 수용체에 대한 항체의 친화성을 증가시키도록 변형된다: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439. 이러한 접근법은 PCT 공개 제WO 00/42072호에 추가로 기재되어 있다. 더욱이, Fc γ R1, Fc γ R2, Fc γ R3 및 FcRn에 대한 인간 IgG1의 결합 부위가 맵핑되어 있으며, 결합이 개선된 변이체가 기재되어 있다(문헌[Shields et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604] 참조). 위치 256, 290, 298, 333, 334 및 339에서의 특정 돌연변이가 Fc γ R3에 대한 결합을 개선하는 것으로 나타났다. 추가로, 다음 조합 돌연변이가 Fc γ R3 결합을 개선하는 것으로 나타났다: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A 및 S298A/E333A/K334A.

[0161] 또 다른 실시형태에서, 항체의 글리코실화가 변형된다. 예를 들어, 비글리코실화된 항체가 만들어질 수 있다(즉, 항체는 글리코실화가 결여되어 있다). 글리코실화는 예를 들어, 항원에 대한 항체의 친화성을 증가시키기 위해 변경될 수 있다. 이러한 탄수화물 변형은 예를 들어, 항체 서열 내의 하나 이상의 글리코실화 부위를 변형함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위를 제거하여 그 부위에서 글리코실화를 제거하는 하나 이상의 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 이러한 비글리코실화는 항원에 대한 항체의 친화성을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,714,350호 및 제6,350,861호 참조.

[0162] 추가로 또는 대안적으로, 푸코실 잔기의 양이 감소된 저푸코실화된 항체 또는 증가된 이등분(bisecting) GlcNAc 구조를 갖는 항체와 같이 변경된 유형의 글리코실화를 갖는 항체가 제조될 수 있다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴은 항체의 ADCC 능력을 증가시키는 것으로 입증되어 있다. 이러한 탄수화물 변형은 예를 들어, 글리코실화 기구가 변경된 숙주 세포에서 항체를 발현시킴으로써 달성될 수 있다. 변경된 글리코실화 기구를 갖는 세포는 당업계에 기재되어 있고, 본 발명의 제조항 항체를 발현하여 변경된 글리코실화를 갖는 항체를 생산하는 숙주 세포로 사용될 수 있다. 예를 들어, 세포주 Ms704, Ms705 및 Ms709는 푸코실트랜스퍼라제 유전자인 FUT8(α (1,6)-푸코실트랜스퍼라제)가 결여되어 있어서 Ms704, Ms705 및 Ms709 세포주에서 발현된 항체는 탄수화물에 푸코스가 결여되어 있다. Ms704, Ms705 및 Ms709 FUT8 $^{-/-}$ 세포주는 2개의 대체 벡터를 사용하여 CHO/DG44 세포에서 FUT8 유전자의 표적화된 파괴에 의해 생성되었다(미국 특허 공개 제20040110704호 및 문헌[Yamane-Ohnuki et al. (2004) Biotechnol Bioeng 87:614-22]). 또 다른 예로서, EP 1,176,195호는 푸코실 트랜스퍼라제를 암호화하는 FUT8 유전자가 기능적으로 파괴된 세포주가 기술되어 있으며, 이러한 세포주에서 발현된 항체는 α -1,6 결합 관련 효소를 감소시키거나 제거함으로써 푸코실화 저하를 나타낸다. EP 1,176,195호는 또한 항체의 Fc 영역에 결합하는 N-아세틸글루코사민에 푸코스를 첨가하기 위해서 낮은 효소 활성을 갖거나 효소 활성을 갖지 않는 세포주, 예를 들어 래트 골수종 세포주 YB2/0(ATCC® CRL 1662)를 기술한다. PCT 공개 제WO 03/035835호는 Asn(297)-연결 탄수화물에 푸코스를 부착하는 능력이 감소되고 또한 해당 숙주 세포에서 발현되는 항체의 저푸코실화를 초래하는 변이체 CHO 세포주인 Lec13 세포를 기술한다(또한 문헌[Shields et al.

(2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740] 참조). PCT 공개 제WO 06/089231호에 기술된 바와 같이, 변형된 글리코실화 프로파일을 갖는 항체가 계란에서도 생산될 수 있다. 대안적으로, 변형된 글리코실화 프로파일을 갖는 항체는 Lemna(미국 특허 제7,632,983호)와 같은 식물 세포에서 생산될 수 있다. 식물 시스템에서 항체를 생산하는 방법은 미국 특허 제6,998,267호 및 제7,388,081호에 개시되어 있다. PCT 공개 제WO 99/54342호는 조작된 세포주에서 발현된 항체가 증가된 이등분 GlcNAc 구조를 나타내어 항체의 ADCC 활성을 증가시키도록 당단백질-변형 글리코실 트랜스퍼라제(예를 들어, $\beta(1,4)$ -N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III(GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주를 기재한다(또한 문헌[Umana et al. (1999) Nat. Biotech. 17:176-180] 참조). 대안적으로, 항체의 푸코스 잔기는 푸코시다제 효소를 사용하여 절단될 수 있고; 예를 들어, 푸코시다제 α -L-푸코시다제는 항체로부터 푸코실 잔기를 제거한다(문헌[Tarentino et al. (1975) Biochem. 14:5516-23]).

[0163] 본 개시내용에 의해 고려되는 본 명세서의 항체의 또 다른 변형은 폐길화이다. 항체는 예를 들어, 항체의 생물학적(예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키기 위해 폐길화될 수 있다. 항체를 폐길화하기 위해서, 항체 또는 이의 단편은 전형적으로 하나 이상의 PEG 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되는 조건 하에서 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 같은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 반응한다. 바람직하게는, 폐길화는 반응성 PEG 분자(또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 모노(C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드와 같은 다른 단백질을 유도체화하는 데 사용된 PEG의 임의의 형태를 포괄하도록 의도된다. 특정 실시형태에서, 폐길화될 항체는 비글리코실화된 항체이다. 단백질을 폐길화하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며 본 발명의 항체에 적용될 수 있다. 예를 들어, EP 0154316호 및 EP 0401384호 참조.

[0164] 또 다른 양태에 의하면, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0165] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 아주반트를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0166] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "담체", "부형제", 또는 "아주반트"는 활성 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 아닌 약제학적 조성물의 임의의 성분을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 비독성, 불활성 고체, 반고체 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질, 임의의 유형의 제형 보조제, 또는 단순히 염수와 같은 멸균 수성 매질을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스, 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분, 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트래거캔스; 맥아, 젤라틴, 활석; 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 대두유; 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트, 한천; 완충 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 제거수(pyrogen-free water); 등장성 식염수, 링거 용액; 에틸 알코올 및 인산염 완충 용액뿐만 아니라 약제학적 제형에 사용되는 다른 무독성 상용성 물질이다. 본 명세서에서 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 비제한적인 예에는 당, 전분, 셀룰로스 및 이의 유도체, 분말형 트래거캔스, 맥아, 젤라틴, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 황산칼슘, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 알긴산, 발열원 제거수, 등장성 식염수, 인산염 완충 용액, 코코아 버터(좌제 베이스), 유화제뿐만 아니라 다른 약제학적 제형에 사용되는 다른 비독성 약제학적으로 상용성인 물질이 포함된다. 습윤 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 윤활제, 예컨대, 소듐 라우릴 설페이트뿐만 아니라 착색 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 향미 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 부형제, 안정화제, 항산화제 및 보존제가 또한 존재할 수 있다. 임의의 비독성, 불활성, 및 효과적인 담체가 본 명세서에서 고려되는 조성물을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 이와 관련하여 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 및 희석제는 예컨대, 문헌[The Merck Index, Thirteenth Edition, Budavari et al., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (2001); the CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Tenth Edition (2004); 및 문헌[the "Inactive Ingredient Guide," U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Office of Management]기재된 것과 같이, 당업자에게 널리 알려져 있으며, 상기 문헌 내용은 모두 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 발명의 조성물에 유용한 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 및 희석제의 예에는 증류수, 생리 식염수, 링거 용액, 텍스트로스 용액, 헵크 용액, 및 DMSO가 포함된다. 이러한 추가적인 불활성 성분뿐만 아니라 효과적인 제형 및 투여 절차는 당업계에 잘 알려져 있고, 표준 교과서, 예컨대, 문헌[Goodman and Gillman's: The

Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Gilman et al. Eds. Pergamon Press (1990); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990)]; 및 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., (2005)]에 기재되어 있고, 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다. 현재 기재된 조성물은 또한 리포솜, ISCOMS, 저속-방출 입자, 및 혈청 내 펩티드 또는 폴리펩티드의 반감기를 증가시키는 다른 비히클과 같은 인공적으로 생성된 구조물 내에 수용될 수 있다. 리포솜은 에멀전, 폼, 미셀(micelle), 불용성 단층, 액체 결정, 인지질 분산액, 판형층 등을 포함한다. 현재 기재된 펩티드와 함께 사용하기 위한 리포솜은 일반적으로 중성 및 음으로 하전된 인지질 및 콜레스테롤과 같은 스테롤을 포함하는 표준 소포-형성 지질로부터 형성된다. 지질의 선택은 일반적으로 혈액 내 리포솜 크기 및 안정성과 같은 고려사항에 의해 결정된다. 예를 들어, 문헌[Coligan, J. E. et al, Current Protocols in Protein Science, 1999, John Wiley & Sons, Inc., New York]에 의해 검토된 바와 같은 리포솜을 제조하기 위한 다양한 방법이 이용가능하며, 또한 미국 특허 제4,235,871호, 제4,501,728호, 제4,837,028호, 및 제5,019,369호를 참조한다.

- [0167] 담체는, 총계로, 본 명세서에 제시된 약제학적 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 99.99999 중량%를 구성할 수 있다.
- [0168] "치료 유효량"이라는 용어는, 포유동물에서 질환 또는 장애를 치료하는데 효과적인 약물의 양을 말한다. 일부 실시형태에서, 치료 유효량은 원하는 치료 또는 예방 결과를 얻는데 필요한 투여량과 시기 동안 효과적인 양이다. 정확한 제형 및 요법은 환자의 병태에 따라 의사가 결정할 것이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료용 조성물이다.
- [0169] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 HVEM을 발현하는 세포를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 세포는 HVEM을 발현하는 것을 특징으로 하는 질환 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 HVEM을 과다 발현하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 과다발현은 건강한 세포에 비해 과다발현된 것이다. 일부 실시형태에서, 건강한 세포는 비-발병 세포이다. 일부 실시형태에서, 과다발현은 증가된 발현이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 HVEM 양성 질환 또는 병태이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 BTLA 양성 질환 또는 병태이다.
- [0170] 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 HVEM 양성 암이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 BTLA 양성 상주 세포를 포함하는 암이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 HVEM 양성 전암성 병변이다. 일부 실시형태에서, 암은 흑색종이다. 일부 실시형태에서, 암은 신장 세포 암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 흑색종, 신장암, 자궁경부암, 전립선암, 췌장암, 폐암, 난소암, 결장암, 유방암, 간세포암, 및 담관암종, 흉선종 및 두경부암으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 신장암은 신장 세포 암종이다. 당업자는 HVEM을 발현하는 임의의 암이 치료 표적이 될 수 있음을 인식할 것이다. 일부 실시형태에서, 질환은 감염성 질환이다. 일부 실시형태에서, 감염의 세포는 HVEM 발현을 포함한다. 일부 실시형태에서, 감염된 세포는 HVEM 발현을 포함한다. 일부 실시형태에서, 감염성 질환은 박테리아이며, 박테리아 세포는 HVEM 발현을 포함한다. 일부 실시형태에서, 감염성 질환은 진균 감염이며, 진균 세포는 HVEM 발현을 포함한다. 일부 실시형태에서, 감염성 질환은 바이러스이고, 바이러스 감염된 대상 세포는 HVEM 발현을 포함한다. 일부 실시형태에서, 바이러스는 헤르페스 바이러스이다. 일부 실시형태에서, HVEM 발현은 HVEM 과다발현이다. 일부 실시형태에서, HVEM 발현은 증가된 HVEM 발현이다.
- [0171] 또 다른 양태에 의하면, HVEM 양성 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HVEM 양성 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0172] 다른 양태에 의하면, HVEM 양성 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HVEM 양성 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0173] 일부 실시형태에서, 방법은 HVEM-TNFSF14 상호작용을 저해하지 않는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 HVEM-TNFSF14 상호작용을 실질적으로 저해하지 않는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 HVEM-TNFSF14 상호작용을 완전히 저해하지 않는 단계를 추가로 포함한다.
- [0174] 일부 실시형태에서, 방법은 비-HVEM 관문 단백질의 면역 관문 저해를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 비

-HIVEM 관문 단백질은 PD-1이다. 일부 실시형태에서, 방법은 비-HIVEM 관문 단백질의 면역 관문 차단물 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 PD-1과 이의 리간드들 중 하나 사이의 상호작용을 저해하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, PD-1 리간드는 PD-L1 및 PD-L2로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 방법은 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2를 저해하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 PD-1 대 PD-L1의 상호작용을 저해하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 PD-1 대 PD-L2의 상호작용을 저해하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 PD-1 대 PD-L1 또는 PD-L2의 상호작용을 저해하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 단계는 PD-1 대 PD-L1의 상호작용, 또는 PD-1 대 PD-L2의 상호작용을 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 단계는 PD-1과 이의 리간드들 중 적어도 하나 사이의 상호작용을 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 리간드는 2개의 리간드이다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 단계는 PD-1/PD-L1 차단물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 단계는 PD-1/PD-L1 또는 PD-L2 차단물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 단계는 항-PD-1/PD-L1 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 단계는 항-PD-1/PD-L1 또는 PD-L2 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 요법은 면역요법이다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체이다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-PD-1, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 항체이다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-1/PD-L1 저해제이다. 일부 실시형태에서, 상호작용을 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-1/PD-L1/PD-L2 저해제이다. 일부 실시형태에서, 항체는 차단 항체이다. PD-L1/L2 및 PD-1 요법은 당업계에 잘 알려져 있는데, 니볼루맵(nivolumab)(옵디보(Opdivo)), 펌브롤리주맵(pembrolizumab)(키트루다(Keytruda)), 아테졸리주맵(atezolizumab), 아벨루맵(avelumab), 두발루맵(durvalumab), 세미플리맵(cemiplimab)(리브타요(Libtayo)), 피딜리주맵(pidilizumab), AMP-224, AMP-514 및 PDR001을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

- [0175] 일부 실시형태에서, 치료 방법은 HIVEM-발현 세포에 대한 다른 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 또 다른 요법은 항암 요법이다. 일부 실시형태에서, 요법은 비-자가유래 면역 세포이다. 일부 실시형태에서, 또 다른 요법은 자가유래 면역 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 CAR 발현 면역 세포이다. 일부 실시형태에서, CAR은 CAR-T이다. 일부 실시형태에서, CAR은 CAR-NK이다. 일부 실시형태에서, 자가유래 면역 세포는 TIL 요법이다. 일부 실시형태에서, 비-자가유래 면역 세포는 입양 세포 요법이다. 일부 실시형태에서, 자가유래 면역 세포는 입양 세포 요법이다. 일부 실시형태에서, 입양 세포는 CAR 세포이다. 일부 실시형태에서, 입양 세포는 TIL이다.
- [0176] 일부 실시형태에서, 본 발명의 조성물과 다른 요법은 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 다른 요법 전에, 후에, 또는 동시에 투여된다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 HIVEM 양성 질환 또는 병태를 앓고 있는 대상체이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 HIVEM 양성 세포를 특징으로 하는 질환을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 암은 HIVEM 양성 암이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 요법에 대해 미경험 상태이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 항-HIVEM 요법에 대해 미경험 상태이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 면역요법에 대해 미경험 상태이다.
- [0178] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하는", "투여" 및 유사 용어는 건전한 의료 관행에서, 치료 효과를 제공하는 방식으로 활성제를 함유하는 조성물을 대상체에 전달하는 임의의 방법을 지칭한다. 본 발명 요지의 일 양태는 본 발명 요지의 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 정맥내 투여하는 것을 제공한다. 다른 적합한 투여 경로는 비경구, 피하, 경구, 근육내, 척추강내 또는 복막내를 포함할 수 있다.
- [0179] 투여되는 투여량은 수용자의 연령, 건강, 및 체중, 존재하는 경우 병행 치료의 종류, 치료의 빈도, 및 원하는 효과의 성질에 좌우될 것이다.
- [0180] 다른 양태에 의하면, 본 발명의 방법에 의해 치료될 대상체의 적합성을 결정하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 대상체로부터 샘플을 얻는 단계, 및 상기 샘플 내의 HIVEM 수준을 결정하는 단계를 포함하되, 여기에서 HIVEM의 양성 발현은 그 대상체가 본 발명의 치료 방법에 적합하다는 것을 나타낸다.
- [0181] 다른 양태에 의하면, 샘플 내 HIVEM을 검출하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 샘플을 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시킴으로써, HIVEM을 검출하는 단계를 포함한다.

- [0182] 일부 실시형태에서, HVEM 수준을 결정하는 단계는 HVEM을 검출하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출하는 단계는 HVEM의 양을 정량화하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 접촉시키는 단계는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 HVEM에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 결합하기에 적합한 조건 하에 일어난다. 일부 실시형태에서, 이러한 상태는 HVEM에 대한 특이적인 결합에 적합하다. 일부 실시형태에서, 이러한 결합은 혼성화이다. 항체/항체 또는 이의 항원 결합 단편 결합을 위한 조건은 샘플에 따라 다를 것이다. 당업자는(고정화의 방법/타입에 따라서) 조직 샘플에 결합하는데 필요한 상태가 액체 용액, 예컨대 전체 세포 용해물에서의 이들의 결합과 다르다는 사실을 인식할 것이다. 이러한 결합 조건은 당업계에 잘 알려져 있으며, 당업자는 미리 결정된 샘플에 대한 적합한 조건을 선별할 수 있다.
- [0183] 일부 실시형태에서, 샘플은 조직 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 파리핀 포매된 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 관류된 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 대상체로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 샘플은 건강한 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 발병 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 진단 샘플이다.
- [0184] 일부 실시형태에서, 방법은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출은 면역조직화학적 검출이다. 일부 실시형태에서, 검출은 면역형광 검출이다. 일부 실시형태에서, 검출은 FACS 검출이다. 일부 실시형태에서, 검출은 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본 발명의 항체를 인식한 2차 항체와 샘플을 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출은 2차 항체를 검출하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출은 현미경을 포함한다.
- [0185] 일부 실시형태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환 또는 병태를 앓고 있을 것으로 의심된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환 또는 병태가 발생할 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 증가된 HVEM 발현을 포함할 수 있는 질환 또는 병태를 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 증가된 HVEM 발현을 특징으로 할 수 있는 질환 또는 병태를 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 암은 최우선 치료에 반응하지 않았던 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 재발 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 PD-1/PD-L1 요법에 반응하지 않았던 암이다.
- [0186] 일부 실시형태에서, 샘플은 질환 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 생물학적 유체이다. 일부 실시형태에서, 생물학적 유체는 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 담즙, 정액, 종양액, 및 뇌 척수액으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 세포 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플은 질환 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플은 종양 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 생검이다.
- [0187] 일부 실시형태에서, HVEM의 양성 발현은 HVEM 발현을 포함한다. 일부 실시형태에서, HVEM의 양성 발현은 상승된(elevated) HVEM 수준을 포함한다. 일부 실시형태에서, HVEM의 양성 발현은 증가된(increased) HVEM 수준을 포함한다. 일부 실시형태에서, HVEM의 양성 발현은 HVEM의 과다발현을 포함한다. 일부 실시형태에서, 건강한 샘플과 비교할 때 HVEM이 양성 발현된다. 일부 실시형태에서, 건강한 샘플은 건강한 조직 및/또는 질환 조직 및/또는 세포에 인접한 세포로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 건강한 샘플은 비-감염된 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 건강한 샘플은 건강한 공여자에 대한 것이다. 일부 실시형태에서, 미리 결정된 임계치와 비교할 때, HVEM이 양성 발현된다.
- [0188] 다른 양태에 의하면, 본 발명의 약제학적 조성물, 또는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0189] 일부 실시형태에서, 키트는 PD-1 기반 요법을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 PD-L1 기반 요법을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 요법은 면역요법이다. 일부 실시형태에서, 요법은 항-PD-1 요법이다. 일부 실시형태에서, 요법은 항-PD-L1 요법이다. 일부 실시형태에서, 요법은 PD-1/PD-L1 차단 요법이다. 일부 실시형태에서, 요법은 차단 항체이다. 일부 실시형태에서, 요법은 항-PD-1 항체이다. 일부 실시형태에서, 요법은 항-PD-L1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 차단 항체이다.
- [0190] 일부 실시형태에서, 키트는 본 발명의 약제학적 조성물이 PD-1 및/또는 PD-L1 기반 요법과 함께 사용하기 위한 것이라는 사실을 명시한 라벨을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 PD-1 및/또는 PD-L1 기반 치료제와 함께 사용하기 위한 것이라는 사실을 명시한 라벨을 추가로 포함한다.

- [0191] 일부 실시형태에서, 키트는 2차 검출 분자를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출 분자는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 검출하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 2차 검출 분자는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하는 항체이다. 일부 실시형태에서, 검출 분자는 검출가능한 모이어티를 포함한다. 검출 가능한 모이어티의 예는 형광 모이어티, 태그, 방사능 표지, 염료 및 화학발광 모이어티를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 검출 가능한 모이어티는 형광 모이어티이다. 형광 모이어티의 예는 GFP, RFP, YFP, APC, CY5, CY7, 및 Pacific Blue를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 2차 검출 분자는 당업계에 잘 알려져 있고, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 검출할 임의의 이러한 분자가 사용될 수 있다.
- [0192] 또 다른 양태에 의하면, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 분자가 제공된다.
- [0193] 또 다른 양태에 의하면, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편의 중쇄를 암호화하는 핵산 분자 및 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편의 경쇄를 암호화하는 핵산 분자가 제공된다.
- [0194] 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 발현을 위해서 구성된다. 일부 실시형태에서, 발현은 세포에서의 발현이다. 일부 실시형태에서, 발현은 시험관내 발현 시스템에서의 발현이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "발현"은 암호 영역의 전사 및/또는 번역을 포함하는, 암호 영역의 생합성을 지칭한다. 따라서, 핵산 분자의 발현은 핵산 단편의 전사(예를 들어, mRNA 따르 다른 기능적 RNA를 생성하는 전사) 및/또는 RNA의 전구체 또는 성숙 단백질(폴리펩티드)로의 번역을 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, 암호 영역은 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화한다. 일부 실시형태에서, 암호 영역은 중쇄를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 암호 영역은 경쇄를 암호화한다.
- [0195] 세포 내의 암호 영역의 발현은 당업자에게 널리 알려져 있다. 많은 방법 중에서, 형질감염, 바이러스 감염, 세포 계통의 직접 변경에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암호 영역은 플라스미드 또는 바이러스 벡터와 같은 발현 벡터 내에 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 벡터이다. 일부 실시형태에서, 벡터는 발현 벡터이다.
- [0196] 벡터 핵산 서열은 일반적으로 적어도 세포에서 증식을 위한 복제 기점 및 임의적으로 추가적인 요소, 예컨대 이중 폴리뉴클레오타이드 서열, 발현 제어 요소(예를 들어, 프로모터, 인핸서), 선택가능한 마커(예를 들어, 항생제 내성), 폴리-아데닌 서열을 함유한다.
- [0197] 벡터는 비-바이러스 방법 또는 바이러스 방법을 통해 전달된 DNA 플라스미드일 수 있다. 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터, 헤르페스바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노-관련 바이러스 벡터 또는 폭스바이러스 벡터일 수 있다. 프로모터는 포유동물 세포에서 활성화될 수 있다. 프로모터는 바이러스 프로모터일 수 있다.
- [0198] 일부 실시형태에서, 암호 영역은 조절 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 실시형태에서, 암호 영역은 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 일부 실시형태에서, 조절 요소는 단백질이다. 일부 실시형태에서, 조절 요소는 인핸서이다. 용어 "작동 가능하게 연결된"은 관심 뉴클레오타이드 서열이 (예를 들어, 시험관 내 전사/번역 시스템에서 또는 벡터가 숙주 세포 내에 도입될 때 숙주 세포에서) 뉴클레오타이드 서열의 발현을 허용하는 방식으로 조절 요소 또는 요소들에 연결됨을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0199] 일부 실시형태에서, 벡터는 전기천공(예를 들어, 문헌[From et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 5824 (1985)]에 기재된 바와 같음), 열 충격, 바이러스 벡터에 의한 감염, 작은 비드 또는 입자의 기질 내에서, 또는 표면 상에서 핵산과 함께 작은 입자에 의한 고속 탄도적 침투(문헌[Klein et al., Nature 327, 70-73 (1987)]) 등을 포함하는 표준 방법에 의해 세포 내에 도입된다.
- [0200] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "프로모터"는 RNA 폴리머라제 즉, RNA 폴리머라제 II에 대한 개시 부위 주위에 클러스터링된 전사 제어 모듈 그룹을 지칭한다. 프로모터는 별개의 기능성 모듈로 구성되며, 각각은 대략 7 내지 20 bp의 DNA로 이루어지고, 전사 활성화인자 또는 저해인자 단백질에 대한 하나 이상의 인식 부위를 함유한다.
- [0201] 일부 실시형태에서, 핵산 서열은 RNA 폴리머라제 II(RNAP II 및 Pol II)에 의해 전사된다. RNAP II는 진핵생물 세포에서 발견되는 효소이다. 이는 DNA의 전사를 촉매화하여 mRNA의 전구체 및 대부분의 snRNA 및 microRNA를 합성한다.
- [0202] 일부 실시형태에서, 포유동물 발현 벡터는 Invitrogen으로부터 입수가 가능한 pcDNA3, pcDNA3.1(±), pGL3, pZeoSV2(±), pSecTag2, pDisplay, pEF/myc/cyto, pCMV/myc/cyto, pCR3.1, pSinRep5, DH26S, DHBB, pNMT1,

pNMT41, pNMT81, Promega로부터 입수가 가능한 pCI, Strategene으로부터 입수가 가능한 pMbac, pPbac, pBK-RSV 및 pBK-CMV, Clontech로부터 입수가 가능한 pTRES, 및 이들의 유도체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0203] 일부 실시형태에서, 레트로바이러스와 같은 진핵생물 바이러스로부터의 조절 요소를 함유하는 발현 벡터가 본 발명에 의해 사용된다. SV40 벡터는 pSVT7 및 pMT2를 포함한다. 일부 실시형태에서, 소 유두종 바이러스로부터 유래된 벡터는 pBV-1MTHA를 포함하고, 엡스타인 바(Epstein Bar) 바이러스로부터 유래된 벡터는 pHEBO, 및 p205를 포함한다. 다른 예시적인 벡터는 pMSG, pAV009/A+, pMT010/A+, pMAMneo-5, 배콜로바이러스 pDSVE, 및 SV-40 초기 프로모터, SV-40 후기 프로모터, 메탈로티오네인 프로모터, 뮤린 유방 종양 바이러스 프로모터, 라 우스(Rous) 육종 바이러스 프로모터, 폴리헤드린 프로모터, 또는 진핵생물 세포에서 발현에 효과적인 것으로 제시된 다른 프로모터의 지시 하에 단백질의 발현을 허용하는 임의의 다른 벡터를 포함한다.

[0204] 일부 실시형태에서, 측면 감염 및 표적화 특이성과 같은 이점을 제공하는 재조합 바이러스 벡터가 생체내 발현을 위해 사용된다. 일 실시형태에서, 측면 감염은 예를 들어, 레트로바이러스의 수명 주기에 내재되어 있고 단일 감염된 세포가 갈라져 나와 이웃 세포를 감염시키는 많은 자손 비리온을 생산하는 과정이다. 일 실시형태에서, 결과는 넓은 면적이 빠르게 감염되고, 대부분이 원래 바이러스 입자에 의해 초기에 감염되지 않았다는 것이다. 일 실시형태에서, 측면으로 번질 수 없는 바이러스 벡터가 생산된다. 일 실시형태에서, 이러한 특성은 원하는 목적이 명시된 유전자를 국소화된 수의 표적화된 세포에만 도입하는 것인 경우 유용할 수 있다.

[0205] 본 발명의 발현 벡터를 세포 내에 도입하기 위해 다양한 방법이 사용될 수 있다. 이러한 방법은 일반적으로 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Springs Harbor Laboratory, New York (1989, 1992)], 문헌[Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Baltimore, Md. (1989)], 문헌[Chang et al., Somatic Gene Therapy, CRC Press, Ann Arbor, Mich. (1995)], 문헌[Vega et al., Gene Targeting, CRC Press, Ann Arbor Mich. (1995)], 문헌[[Vectors: A Survey of Molecular Cloning Vectors and Their Uses, Butterworths, Boston Mass. (1988)] 및 문헌[Gilboa et al., [Biotechniques 4(6): 504-512, 1986]]에 기재되어 있으며, 예를 들어, 안정적 또는 일시적 형질감염, 리포펙션, 전기천공법 및 재조합 바이러스 벡터에 의한 감염을 포함한다. 또한, 양성-음성 선택 방법에 대한 미국 특허 번호 제5,464,764호 및 제5,487,992호 참조.

[0206] 일 실시형태에서, 식물 발현 벡터가 사용된다. 일 실시형태에서, 폴리펩티드 암호 서열의 발현은 다수의 프로모터에 의해서 유도된다. 일부 실시형태에서, 바이러스 프로모터, 예컨대, CaMV의 35S RNA 및 19S RNA 프로모터[문헌[Brisson et al., Nature 310:511-514 (1984)]], 또는 TMV에 대한 코트 단백질 프로모터[문헌[Takamatsu et al., EMBO J. 6:307-311 (1987)]]가 사용된다. 또 다른 실시형태에서, 식물 프로모터, 예를 들어 RUBISCO의 작은 소단위[문헌[Coruzzi et al., EMBO J. 3:1671-1680 (1984)]; 및 문헌[Brogli et al., Science 224:838-843 (1984)] 또는 열 충격 프로모터, 예를 들어, 대두 hsp17.5-E 또는 hsp17.3-B[문헌[Gurley et al., Mol. Cell. Biol. 6:559-565 (1986)]]가 사용된다. 일 실시형태에서, 작제물은 Ti 플라스미드, Ri 플라스미드, 식물 바이러스 벡터, 직접 DNA 형질전환, 미세주입, 전기천공 및 당업자에게 널리 알려진 다른 기술을 사용하여 식물 세포에 도입된다. 예를 들어, 문헌[Weissbach & Weissbach [Methods for Plant Molecular Biology, Academic Press, NY, Section VIII, pp 421-463 (1988)]] 참조. 다른 발현 시스템, 예컨대, 당업계에 널리 알려진 곤충 및 포유동물 숙주 세포 시스템이 또한 본 발명에 의해서 사용될 수 있다.

[0207] (폴리펩티드를 암호화하는) 삽입된 코딩 서열의 전사 및 번역을 위한 필요 요소를 함유하는 것 이외에, 본 발명의 발현 작제물은 발현된 폴리펩티드의 안정성, 생산, 정제, 수율 또는 활성을 최적화하도록 조작된 서열을 또한 포함할 수 있음이 이해될 것이다.

[0208] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 소정 값과 조합될 때 기준값의 플러스 및 마이너스 10%를 지칭한다. 예를 들어, 약 1000 나노미터(nm) 길이는 1000 nm +/- 100 nm 길이를 지칭한다.

[0209] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태("a," "an", 및 "the")는, 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다는 것에 유의한다. 따라서, 예를 들어, "폴리뉴클레오타이드"에 대한 언급은 복수의 그러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하고 "폴리펩티드"에 대한 언급은 하나 이상의 폴리펩티드 및 당업자에게 알려진 이의 등가물 등에 대한 언급을 포함한다. 또한, 청구항은 임의의 선택적인 요소를 배제하도록 작성될 수 있음에 유의한다. 그러한 바와 같이, 이러한 언급은 청구항 요소의 인용 또는 "부정적" 제한의 사용과 관련하여 "오로지", "단지" 등과 같은 배타적인 용어의 사용에 대한 선행사(antecedent basis)로서의 역할을 하도록 의도된다.

- [0210] "A, B, 및 C 등 중 적어도 하나"와 유사한 관례가 사용되는 경우에, 일반적으로 이러한 구성은 당업자가 관례를 이해할 것이라는 의미로 의도된다(예를 들어, "A, B, 및 C 중 적어도 하나를 갖는 시스템"은 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B 함께, A 및 C 함께, B 및 C 함께, 및/또는 A, B, 및 C 함께 등을 갖는 시스템을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다). 2개 이상의 대안적인 용어를 제시하는 사실상 임의의 이접적인 단어 및/또는 어구는 설명, 청구범위, 또는 도면에서든 용어들 중 하나, 용어들 중 어느 하나, 또는 용어 둘 다를 포함할 가능성을 고려하기 위해 이해되어야 함이 당업자에 의해 추가로 이해될 것이다. 예를 들어, 문구 "A 또는 B"는 "A"또는 "B"또는 "A 및 B"의 가능성을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0211] 명료함을 위하여, 개별적인 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 소정 특징이 또한 단일 실시형태에서 조합되어 제공될 수 있음이 인식되어야 한다. 역으로, 간결함을 위하여, 단일 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특징이 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다. 본 발명에 속하는 실시형태의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며 마치 각각 하나하나의 모든 조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 개시된 것처럼 본 명세서에 개시된다. 또한, 다양한 실시형태 및 이의 요소의 모든 하위조합이 또한 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며 마치 각각 하나하나의 모든 그러한 하위조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 본 명세서에 개시된 것처럼 본 명세서에 개시된다.
- [0212] 본 발명의 추가적인 목적, 이점, 및 신규 특징은 제한하려는 의도가 아니라 하기 실시예의 조사 시 당업자에게 명백하게 될 것이다. 추가적으로, 상기에 기술되고 하기 청구범위 부분에서 청구된 바와 같은 본 발명의 다양한 실시형태 및 양태는 각각 하기 실시예에서 실험적 지지를 찾는다.
- [0213] 상기 기술되고 하기 청구범위 섹션에서 청구된 바와 같은 본 발명의 다양한 실시형태 및 양태는 하기 실시예에서 실험적 뒷받침을 발견한다.
- [0214] **실시예**
- [0215] 일반적으로, 본 명세서에 사용되는 명명법 및 본 발명에 활용되는 실험실 절차는 분자, 생화학, 미생물 및 재조합 DNA 기법을 포함한다. 이러한 기법은 문헌에 자세히 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌["Molecular Cloning: A laboratory Manual" Sambrook et al., (1989)]; 문헌["Current Protocols in Molecular Biology" Volumes I-III Ausubel, R. M., ed. (1994)]; 문헌[Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989)]; 문헌[Perbal, "A Practical Guide to Molecular Cloning", John Wiley & Sons, New York (1988)]; 문헌[Watson et al., "Recombinant DNA", Scientific American Books, New York]; 문헌[Birren et al. (eds) "Genome Analysis: A Laboratory Manual Series", Vols. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998)]; 미국 특허 제4,666,828호; 제4,683,202호; 제4,801,531호; 제5,192,659호 및 제5,272,057호에 제시된 바와 같은 방법; 문헌["Cell Biology: A Laboratory Handbook", Volumes I-III Cellis, J. E., ed. (1994)]; 문헌["Culture of Animal Cells - A Manual of Basic Technique" by Freshney, Wiley-Liss, N. Y. (1994), Third Edition]; 문헌["Current Protocols in Immunology" Volumes I-III Coligan J. E., ed. (1994)]; 문헌[Stites et al. (eds), "Basic and Clinical Immunology" (8th Edition), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994)]; 문헌[Mishell and Shiigi (eds), "Strategies for Protein Purification and Characterization - A Laboratory Course Manual" CSHL Press (1996)]을 참조하며, 이들 모두는 참고로 포함된다. 다른 일반적인 참고문헌이 본 문서 전체에 걸쳐 제공된다.
- [0216] **재료 및 방법**
- [0217] **친화도 성숙:** 결합 친화도를 개선시키기 위해서, 모 항체를 파지 디스플레이를 사용하여 친화도 성숙시켰다. 가변 도메인 영역의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR을 올리고뉴클레오타이드 돌연변이유발을 사용하여 반-무작위화하였다. 각각의 라이브러리로부터 가장 높은 친화도 결합제를 선택하기 위해서 별도의 중쇄 및 경쇄 파지 라이브러리 및 감소하는 농도의 비오틴화된 His-태그된 HVEM 표적을 사용하여 선택을 수행하였다. 4회 라운드의 선택 후 개별 클론을 결합 ELISA에서 scFv 상청액으로 스크리닝하여 동일한 검정에서 발현된 모 scFv보다 더 큰 신호를 갖는 리드 후보를 식별하였다. 확인된 히트를 IgG로 변환시키고, 포유동물 발현 벡터에 클로닝하였다. 적절한 모 중쇄 또는 경쇄와 쌍을 이루는 친화도 개선된 변이체뿐만 아니라 모 항체를 암호화하는 플라스미드를 HEK EBNA 부착 세포(LGC Standards, Teddington, 영국 테딩톤 소재)에 소규모로 일시적으로 형질감염시켰다. 형질감염 후 제5일에, 상청액을 수거하고 Octet(일련 번호 FB-30203)로 정량화하고 Biacore 단일 주기 동역학으로 분석하였다.
- [0218] **단일 주기 동역학:** 단일 주기 동역학: 친화도 성숙된 IgG의 결합을 평가하기 위해서, Biacore T200(일련번호

1909913)을 사용하여 상청액에 대해 단일 주기 동역학 분석을 수행하였다. Biacore T200 제어 소프트웨어 V2.0.1 및 평가 소프트웨어 V3.0(Cytiva, 미국 말보르 소재)을 실행하여 25℃에서 동역학 실험을 수행하였다. 항체를 1 mg/ml BSA를 함유하는 HBS-P+(Cytiva, 미국 말보르 소재)에서 최종 농도 1.0 µg/ml로 희석하였다. 단백질 A 포획 센서 칩(Cytiva, 미국 말보르 소재)의 Fc2, Fc3 및 Fc4에 항체를 로딩하였다. IgG를 10 µl/분의 유량으로 포획하여 약 50 RU의 고정 수준(RL)을 제공하였다. 그 다음 표면을 안정화시켰다. 단일 주기 동역학 데이터는 분석물로서 His-태그된 HVEM(Acro Biosystems, 미국 뉴아크 소재)을 사용하여 40 µl/분의 유량으로 얻었다. 각각의 농도 사이에 재생이 없이 6.125 nM 내지 100 nM His-태그된 항원 범위의 2배 희석 범위를 사용하였다.

[0219] **다주기 동역학:** 정제된 항체에 대해 다주기 동역학 분석을 수행하였다. 동역학 실험은 Biacore 8K에서 25℃에서 수행하였다. HBS-P+ 0.1% BSA(Cytiva, 미국 말보르 소재)를 전개 완충액으로 사용하였다. 정제된 항체를 전개 완충액에서 1.0 µg/mL로 희석하고, 각각의 주기 시작 시에 단백질 A 센서 칩(Cytiva, 미국 말보르 소재)의 Fc2, Fc3 및 Fc4에 로딩하였다. 항체를 10 µl/분의 유량으로 포획하여 약 100 RU의 고정 수준(RL)을 제공하였다. 그 다음 표면이 안정화되도록 하였다. 50 µl/분의 유량으로 주입된 분석물로서 His-태그된 인간 HVEM을 사용하여 다중 주기 동역학 데이터를 얻었다. 0.78 nM 내지 100 nM 항원의 8점, 2배 희석 범위를 전개 완충액에서 준비하였다. 각각의 농도에 대해서, 회합 단계를 180초 동안 모니터링하고 해리 단계를 300초 동안 측정하였다. 센서 칩 표면의 재생을 10 mM 글리신-HCl, pH 1.5의 2회 주입을 사용하여 사이클 사이에 수행하였다.

[0220] **세포독성 검정:** 핵 RFP-염색된 흑색종 세포를 시딩하고 밤새 배양하여, 이들이 부착되게 하였다. 그 다음, 흑색종 세포를 20 µg/ml의 본 발명의 모체 또는 친화도 성숙된 mAb 또는 hIgG4 이소형 대조군 항체(Invivogen, 프랑스 소재)와 함께 사전-배양하였고, TIL을 20 µg/ml의 항-PD1 mAb(니볼루맵, BMS) 또는 hIgG4 이소형 대조군 항체(Invivogen, 프랑스 소재)와 함께 또는 이것 없이 사전-배양하였다. 항-PD1 또는 hIgG4 이소형 대조군 mAb과 함께 사전-배양된 TIL 또는 배지만 흑색종 세포에 CellEvent 카스파제-3/7 Green 검출 시약(Invitrogen, USA)과 함께 첨가하였다. 플레이트를 Incucyte ZOOM 시스템(ESSEN Bioscience, USA)에 두고, 매 시간 스캐닝하였다. 흑색종의 특이적인 사멸을 반영하는 카스파제 3/7 양성 사건을 계수하였다.

[0221] **Incucyte ZOOM 시스템에 의한 T 세포 활성화 검정:** 핵 RFP-염색된 흑색종 세포를 시딩하고, 밤새 배양하여 서로 부착되게 하였다. 밤새 배양한 후, 흑색종 세포를 1시간 동안 37℃에서 20 µg/ml의 본 발명의 모체 mAb 또는 hIgG4 이소형 대조군과 함께 배양하였다. 그 다음, TIL 또는 배지를 접합된 CD107a 항체와 함께 흑색종 세포에 첨가하였다. 플레이트를 Incucyte ZOOM 시스템에 놓고 매시간 스캔하였다.

[0222] **실시예 1: 항-HVEM 항체의 친화도 성숙**

[0223] W0202022235호의 리드 항체는 서열번호 9에 제공된 중쇄 및 서열번호 10에 제공된 경쇄로 이루어졌다. CDR은 S228P 돌연변이를 보유하는 IgG4 골격을 포함하는 인간 골격에 존재하였다. 이 항체는 인간 HVEM뿐만 아니라 마우스 및 시노물거스 HVEM에 결합하였고, 용액 중의 및 세포 표면 상의 단백질에 결합할 수 있었다. 이 항체는 BTLA가 HVEM에 결합하는 것을 저해하였지만 LIGHT가 HVEM에 결합하는 것을 저해하지 않았다. 또한, 항체 자체는 낮은 수준의 활성화 효과를 나타내어 이의 결합에 의해서 HVEM을 통한 신호 전달을 유도하였다. 가장 중요한 점은 이 항체가 암에 대한 면역 세포 세포독성을 강화하고 비-자가유래 면역 세포 세포 독성을 향상시켜 표준 입양 면역 세포 요법을 향상시킬 수 있다는 것이었다.

[0224] 이러한 항체의 기능을 개선시키기 위해서 항체의 CDR 영역에 대해 친화도 성숙 절차를 수행하였다. 친화도 성숙은 친화도를 개선시키고, 면역원성을 감소시키며, 구조상의 경향성을 극복하고, 이들의 임의의 조합임이 알려져 있다.

[0225] 친화도 성숙을 VH 및 VL CDR 영역에서 수행하였다. 생산된 클론을 서열분석하고 HVEM 세포외 도메인 펩티드에 대한 K_D 에 대해서 검정하였다. 모 항체에서 관찰된 K_D 에 대한 배수 개선을 표 2에 제시한다. 친화도 성숙 클론은 모 항체와 비교할 때 향상된 결합을 나타냈으며, 이는 이들의 우수성을 나타낸다. 다양한 돌연변이체 CDR을 조합하여 조합된 개선된 CDR을 갖는 항체를 만든다. 이들 조합 항체의 결합 친화도를 평가한다.

[0226] H4 항체는 모 항체와 비교할 때 가장 큰 개선을 보이는 것으로 확인되었다(9.57배 증가). 그러나, 이러한 CDR2는 최종 항체에서 글리코실화되는 것으로 밝혀진 N-연결 글리코실화 부위(NXS/T 글리코실화 부위)를 함유한다(도 1). 글리코실화는 항체의 배치 생산에 다양성을 야기하고 기능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 위치 55의 아스파라긴 또는 위치 57의 트레오닌이 상이한 아미노산으로 돌연변이된 여러 변이체가 구체적으로 생성되었

다. 예상된 바와 같이, 이러한 H4의 변이체는 더 이상 글리코실화되지 않았다(도 1). 특히, 이들 항체 T57A 및 T57N 중 2개는 변형되지 않은 H4보다 훨씬 더 양호한 결합을 가졌다(모체와 비교할 때 20.66 및 23.51의 배수 증가).

[표 2]

HVEM에 대한 항체 결합의 K_D 평가

클론	CDR 서열	서열 번호	모체 대비 배수 증가
모체-VH-CDR3	APGDYTAYFDY	3	1
H1-CDR3	ASYRNYNYGDY	24	2.27
H3-CDR3	ASYDPTNYDY	25	1.54
H12-CDR3	ASYRSTNYFDY	26	1.9
모체-VH-CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG	2	1
H4-CDR2	NIYSNPNRTYYADSVKG	22	9.57
H4-E64K-CDR2	NIYSNPNRTYYADSVKG	47	2.15
H4-N55D-CDR2	NIYSNPDRYYADSVKG	57	3.93
H4-N55E-CDR2	NIYSNPERTYYADSVKG	58	2.73
H4-N55G-CDR2	NIYSNPGRTYYADSVKG	59	4.29
H4-N55Q-CDR2	NIYSNPQRTYYADSVKG	60	2.59
H4-N55S-CDR2	NIYSNPSRTYYADSVKG	61	2.67
H4-T57A-CDR2	NIYSNPNRAYYADSVKG	62	20.66
H4-T57E-CDR2	NIYSNPNREYYADSVKG	63	2.4
H4-T57G-CDR2	NIYSNPNRGYYADSVKG	64	6.24
H4-T57N-CDR2	NIYSNPNRNYADSVKG	65	23.51
H5-CDR2	NINGPGNGTYADSVKG	23	5.05
H6-CDR2	GINGNGDYTYADSVKG	20	1.53
H8-CDR2	AIGSGSGTYADSVKG	21	1.3
모체-K64E-VH-CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG	48	3.14
모체-VL-CDR3	QQYGSSPPYT	6	1
L18 (CDR3)	QQYGSPPLT	27	1
L18 (CDR3)-H4 (CDR2)		27 + 22	2.57
L18 (CDR3)-H5 (CDR2)		27 + 23	1.51

실시예 2: 친화도 성숙된 항체의 추가 특징규명

새로 생성된 항체를 모 항체와 비교하여 이의 기능성을 추가로 평가하였다. 플레이트를 단백질 없이 코팅하거나 4℃에서 밤새 배양하여 PBS에 희석한 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 인간 재조합 HVEM(hHVEM)으로 코팅하였다. 플레이트를 세척하고 실온에서 1시간 동안 2% BSA로 차단한 후 다시 세척하였다. 다음으로, 플레이트에 대한 결합에 대해 4개의 항체(이소형 대조군, 모체, H4 및 Par-K64E)를 별도로 시험하였다. 항체를 차단 완충액에 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 희석하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 이어서, 플레이트를 세척하고, 퍼옥시다제 및 항-인간 Fc와 함께 실온에서 30분 동안 배양하였다. 추가 세척 후 TMB에 정지 용액을 첨가하였다. 흡광도를 450 nm 및 570 nm에서 판독하였다. 변형된 항체 모두 모 항체보다 우수한 결합을 나타내었다(도 2). 실제로, H4는 크게 향상된 결합을 나타내었고 분명히 우수한 옵션이다.

실시예 3: H4 및 H4 유도체 항체의 특징규명

가장 큰 HVEM 결합을 나타낸 H4 항체, 특히 추정 글리코실화 부위(NRT)가 제거된 변이체를 사용하기로 결정하였다. 먼저 H4, T57A, T57G 및 T57N 항체의 개선된 결합을 확인하기 위해서 다주기 동역학 Biacore 친화도 분석을 수행하였다(도 3a). 증가하는 농도의 항원(hHVEM)이 주입되기 전에 각각의 정제된 항체를 단백질 A 센서 칩에 포획하였다. 모 항체의 평균 K_D 를 각각의 변이체 항체의 평균 K_D 로 나누어 친화도의 배수 개선을 계산하였다. K_D 값 및 배수 개선을 표 3에 요약한다. 인지할 수 있는 바와 같이, H4 항체는 실제로 모 항체보다 우수하고, T57A 및 T57N 변이체는 모두 H4보다 훨씬 더 우수한 결합제이다. H4 N55G, H4 N55S, H4 N55D, H4 N55Q, H4 N55E 및 H4 T57E 항체를 사용하여 단일 주기 동역학 Biacore 검정을 수행하였다(도 3b). 이들 항체에 대한 K_D 값 및 배수 개선을 표 4에 요약한다. 이들 항체는 또한 모 항체보다 우수한 것을 발견하였다.

[0233] [표 3]

다주기 동역학 Biacore 결합 검정

항체	KD (M)	배수 개선
모체	6.52E-08	1
H4	4.65E-09	14.02
H4 T57A	2.17E-09	30.05
H4 T57G	7.27E-09	8.97
H4 T57N	1.94E-09	33.61

[0234]

[0235] [표 4]

단일-주기 동역학 Biacore 결합 검정

항체	KD (M)	배수 개선
모체	5.62E-08	1
H4 N55G	1.31E-08	4.29
H4 N55S	2.10E-08	2.67
H4 N55D	1.43E-08	3.93
H4 N55Q	2.17E-08	2.59
H4 N55E	2.06E-08	2.73
H4 T57E	2.34E-08	2.40

[0236]

[0237] 다음으로, 세포 표면의 hVEM에 대한 결합을 조사하였다. CHO-K1 세포를 인간 hVEM(hhVEM)을 과발현하도록 만들었다. 그 다음 세포를 20 µg/ml의 항체와 함께 얼음 상에서 1시간 동안 배양한 다음 항-인간 IgG Fc 비오틴 및 항-비오틴 FITC로 염색하였다. 발현을 유세포 분석법으로 분석하였다. 4개의 항체 모두 hhVEM에 결합할 수 있었고, 중요하게는 표면 발현이 검출되었다(도 3c). 이러한 높은 농도(20 µg/ml)는 모 항체와 친화도 성숙 항체 사이의 결합 차이를 마스킹하는 것으로 가정되었고, 따라서 다양한 항체 농도에서 모 항체와 T57A 항체 사이의 결합을 비교하였다. T57A 항체는 실제로 모체보다 더 강력하게 그리고 더 낮은 농도에서 결합하는 것을 발견하였고, 이는 표면 hhVEM의 우수한 결합제임을 나타낸다(도 3d).

[0238] 다음으로, BTLA와의 상호작용을 차단하는 항체의 능력을 평가하였다. 이를 위해 결합 ELISA 시스템을 설정하였다. 플레이트를 PBS에 2.5 µg/ml로 희석된 재조합 hhVEM으로 밤새 4°C에서 코팅하였다. 플레이트를 세척하고, 실온에서 1시간 동안 2% BSA로 차단하였다. 다양한 항체 및 이소형 대조군을 차단 완충액에 10 µg/ml의 농도로 희석하였다. 먼저, 이 시스템의 결합을 평가하였다. 항체를 실온에서 1시간 동안 배양한 후, 세척하고, 퍼옥시다제 항-인간 FC와 함께 실온에서 30분 동안 추가로 배양하였다. 마지막으로, 또 다른 세척 후에 TMB를 첨가한 후 정지 용액을 첨가하였다. 마지막으로 450 nm 및 570 nm에서 흡광도를 관독하였다.

[0239] 도 4a에서 인지할 수 있는 바와 같이, 이 설정에서 4개 항체 모두가 hhVEM에 결합한다. 추가로, 4개 항체 모두 hBTLA와의 hhVEM 상호작용을 차단하는 것을 발견하였고(도 4b), hLIGHT와의 상호작용을 실질적으로 차단하지 않았다(도 4c)(각각 hBTLA-Fc 및 hLIGHT-His 및 항-BTLA 비오틴 또는 항-LIGHT를 사용하여 수행된 검정). 본래 H4 항체 및 Par-K64E 항체에 대해서도 유사한 결과를 발견하였다(도 4d 내지 도 4e). 흥미롭게도, 원숭이 hVEM(chVEM)을 평가한 경우 시험된 모든 항체는 재조합 단백질에 대한 결합을 나타내었지만(도 4f), 모 항체는 chVEM-cBTLA 상호작용을 차단하는 데 열악한 반면 모든 친화도 성숙 항체는 더 양호한 차단을 나타내었다(도 4g).

[0240] 모 항체와 친화도 성숙 항체 사이의 BTLA 차단의 유사성은 높은 항체 농도에 기인하는 것으로 가정되었다. 따라서, hhVEM 및 hBTLA 상호작용의 차단에 대한 IC50을 모 항체와 H4 T57A 항체의 연속 희석에 의해 계산하였다. 도 4h에서 알 수 있는 바와 같이, 친화도 성숙 변이체는 실제로 모체와 비교할 때 hBTLA의 우수한 차단제였다. IC50을 다른 변이체 항체에 대해 연속 희석에 의해 계산하였고, 다른 친화도 성숙 항체에 대해서도 유사한 결과를 관찰하였다.

[0241] 실시예 4: H4 및 H4 유도체 항체의 기능성 평가

[0242] hVEM-BTLA T 저해 억제 축을 완화하면 T 세포에 의한 암 세포 사멸이 촉진된다. 친화도 성숙된 항체의 세포독성 효과를 시험하기 위해서, RFP 양성 흑색종 세포(hVEM 양성)를 밤새 배양하고, 그 다음 37°C에서 1시간 동안 항-hVEM 항체(20 µg/ml)와 함께 배양하였다. 1시간 후 자가유래 종양 침윤 림프구(TIL)를 흑색종 세포에 첨가하고, CellEvent Caspase 3/7 검출 시약 및 Incucyte ZOOM 시스템을 사용하여 매시간 스캐닝하여 세포 사멸 사건을 계산하였다. 9시간의 공배양 후 모 항체는 이소형 대조군과 비교할 때 암세포의 특정 사멸 사건이 9% 증가하였다(도 5a). H4-T57N 변이체는 모체와 유사한 사멸(9% 증가)을 나타낸 반면, T57A 및 T57G 항체 둘 다는

훨씬 더 많은 수의 사멸 사건(19% 증가, $p < 0.01$)을 나타내었는데, 이는 우수한 세포독성 효과를 나타낸다(도 5a).

[0243] T57A 변이체는 글리코실화 부위가 결여되어 있기 때문에, hHVEM에 H4보다 2배를 초과하게 강하게 결합하는 것을 발견하였고(또한 T57G와 비교할 때 우수한 결합), 모체와 비교할 때 증가된 속도로 세포 사멸을 유도하는 것을 발견했기 때문에(또한 T57G와 비교할 때 우수한 사멸) 이 변이체 항체를 모든 추가 시험을 위해서 선택하였다.

[0244] 모 항체가 항-PD-1 매개 T 세포 활성화를 향상시켜 암 세포 사멸을 향상시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, 상기에 기재된 사멸 검정을 또한 항-PD-1 항체의 존재 하에서 수행하였다. 다시 한번, H4 T57A 항체는 모 항체보다 우수한 것을 발견하였고, 특이적 세포 사멸 증가는 모체의 경우 44%만 증가한 것과 비교할 때 이소형 대조군과 비교할 때 64%였다(도 5b). 항-PD-1 항체의 존재 하의 특이적 사멸을 다른 친화도 성숙 항체에 대해서도 측정하였고 유사한 우수성이 관찰되었다.

[0245] 항-HVEM 항체에 의해 유발된 TIL의 활성화를 더 양호하게 정량화하기 위해서, 이소형 대조군, 모 항-HVEM 항체 또는 H4 T57A 변이체 항체의 존재 하에서 흑색종 세포와 공배양할 때 이들 세포에서 활성화 마커 CD107a를 측정하였다. 두 항-HVEM 항체 모두 이소형 대조군과 비교할 때 더 많은 수의 CD107a 양성 세포를 생성하였지만, 친화도 성숙 항체는 상당히 더 많은 수의 활성화된 세포를 생성하였다(도 6a). 제2 흑색종 세포주를 시험한 경우에 동일한 경향이 관찰되었지만 변이체 항체와 모 항체 간에 훨씬 더 큰 차이가 관찰되었다(도 6b). CD107a 수준에 의해 평가된 활성화를 다른 친화도 성숙 항체의 존재 하에서도 측정하였고, 유사한 우수성이 관찰된다.

[0246] 마지막으로, 세포주에서 수행된 것과 유사한 방식으로 원발성 암 세포에 대해 생체의 사멸 검정을 또한 수행하였다. 난소암으로부터 새로 분리된 세포를 이소형 대조군, 항-PD1 항체, 모체 mAb 또는 H4 T57A 변이체 항체의 존재 하에서 자가유래 PBMC와 함께 공배양하였다. 특정 암세포 사멸을 55시간에 걸쳐 모니터링하였다. 항-PD-1 항체는 이소형 대조군과 비교할 때 매우 미미한 개선을 생성한 반면(55시간에 9% 개선), 모 항체는 48% 개선을 생성하였고, H4 T57A 항체는 68% 개선을 생성하였다(도 7a). 이는 다시 친화도 성숙 항체의 우수성을 입증한다. 세포 사멸은 모 항체와의 공배양에서 거의 정제되었지만 변이체 항체에서는 꾸준하고 지속적인 증가가 관찰되었다. 항-PD-1을 모 항체 및 변이체 항체와 조합하여 동일한 검정을 수행하였다. 이전과 마찬가지로, 항-PD-1의 포함은 모 항체와 변이체 사이의 차이를 강조시켰다. 항-PD-1과 모 항체의 조합은 항-PD-1 및 이소형 대조군과 비교할 때 특이적 사멸의 약간의 증가만을 생성한 반면(55시간에 13% 증가), 항-PD-1과 H4 T57A 항체의 조합은 강력한 79% 증가를 생성하였다(도 7b). 따라서 변이체 항체는 단독으로 그리고 항-PD-1과 조합되는 경우 둘 다에서 모 항체와 비교할 때 우수한 치료 효과를 갖는 것이 명백하다.

[0247] 본 발명의 다른 친화도 성숙 항체를 또한 상기와 유사한 방식으로 시험한다. 모 항체와 비교할 때 개선된 결합 및 효능을 나타내는 유사한 결과가 관찰된다.

[0248] 추가로, 인간 HVEM을 발현하는 무인 암 세포를 인간 BTLA를 발현하는 트랜스제닉 면역 적격 마우스에 이식하고 성장하여 종양을 형성하도록 한다. 친화도 성숙 항체, 항-PD-1 항체, 이들의 조합 또는 IgG 이소형 대조군을 투여한다. 종양 성장 저해를 측정한다. 새로운 항체는 암 성장을 저해하는 데 있어서 모 항체보다 우수하고 PD-1 단독과 적어도 대등함을 발견하였다. 또한, 새로운 항체는 항-PD-1과 함께 향상된 상승작용적 효과를 생성하였다.

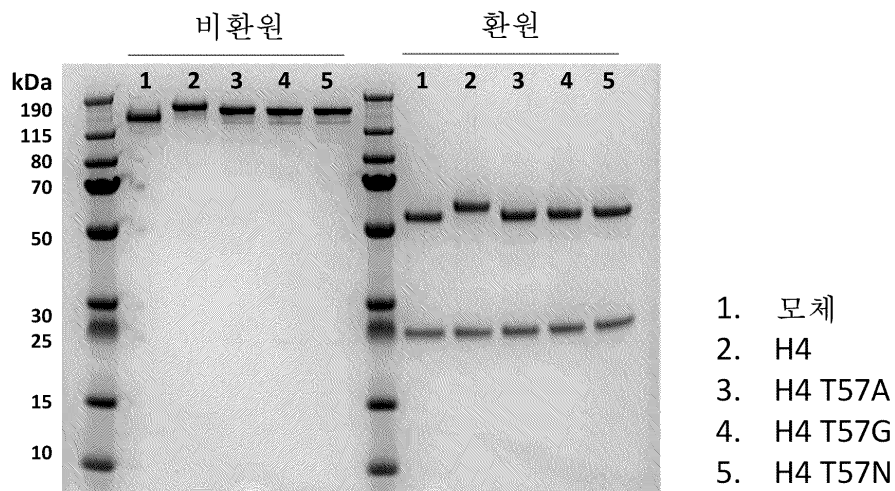
[0249] 실시예 5: 변이체 항체의 진단 및 실험실 사용

[0250] H4 항체 및 이의 유도체가 제조합 HVEM에 대한 우수한 결합제이고 세포 표면에 결합된 HVEM인 것을 발견하였기 때문에, 친화도 성숙 항체가 HVEM의 실험실 염색/검출뿐만 아니라 임상 평가에도 사용될 수 있다는 가설이 세워졌다. hHVEM을 과발현하는 CHO 세포의 포르말린 고정 파라인 포매(FFPE) 세포 블록을 얇게 썰어 면역형광 검출을 위해 슬라이드에 놓았다. 모 항체 및 H4 T57A 항체를 Cy3(적색 신호) 2차 항체와 함께 사용하였다. 변이체 항체를 사용했을 때 훨씬 더 긍정적으로 염색된 세포 및 더 강렬한 염색이 관찰되었는데, 이는 이 항체가 진단/실험실 목적으로도 우수한 항체임을 나타낸다(도 8).

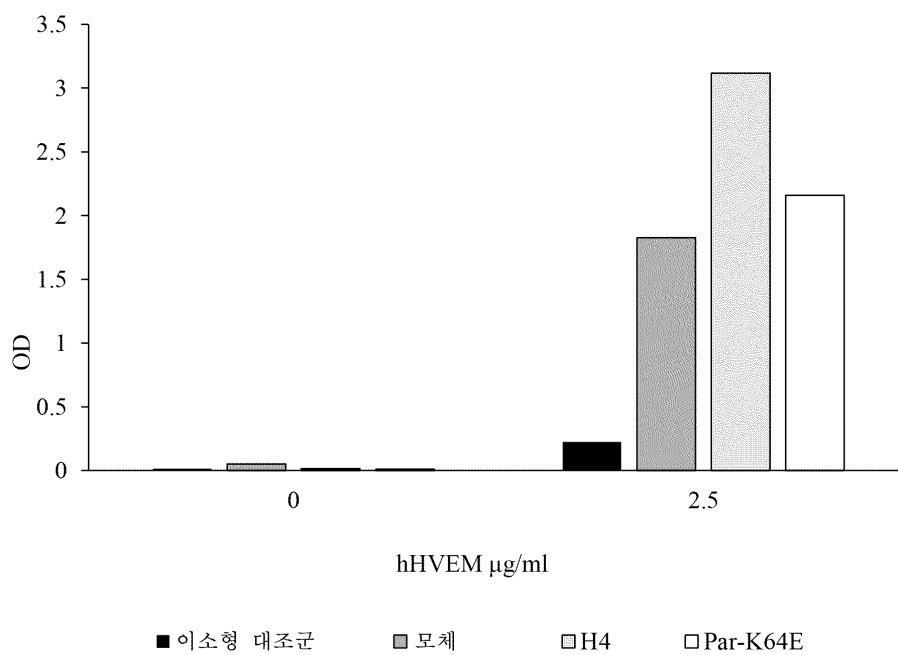
[0251] 본 발명은 이의 구체적인 실시형태와 함께 기재되어 있지만, 많은 대안, 변경 및 변형이 당업자에게 명백할 것임이 자명하다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위의 사상 및 넓은 범주 내에 있는 그러한 모든 대체, 변경 및 변형을 포함하는 것으로 의도된다.

도면

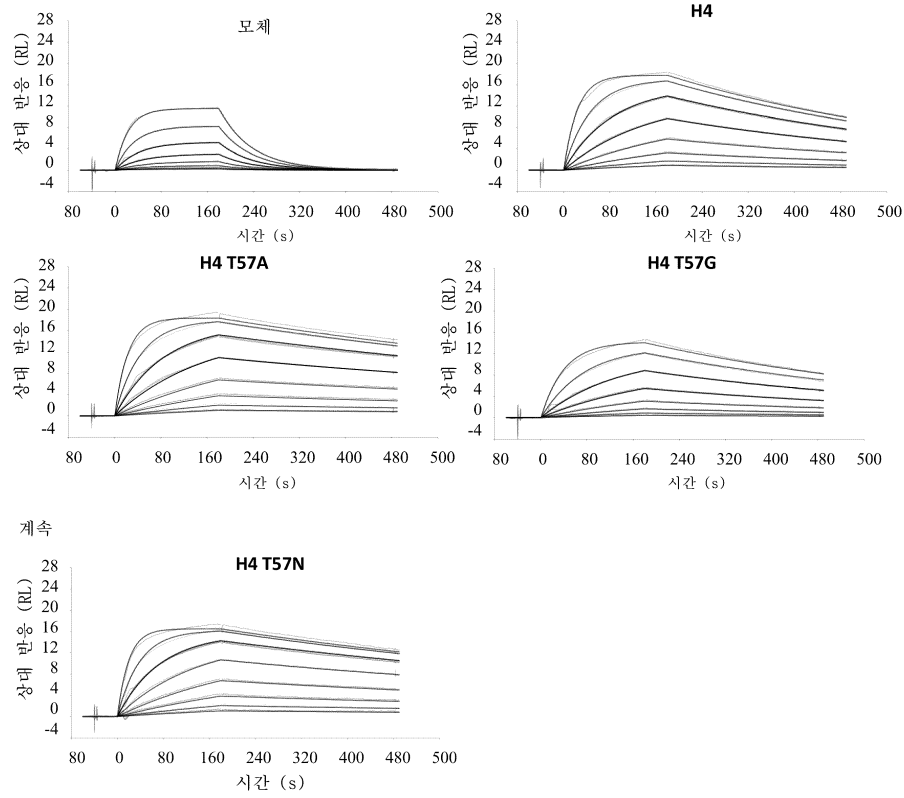
도면1



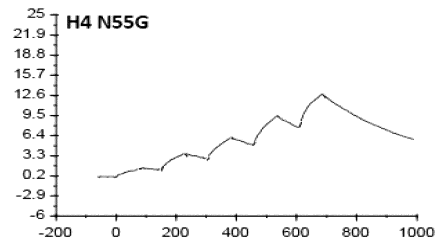
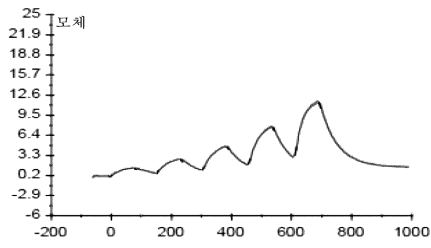
도면2



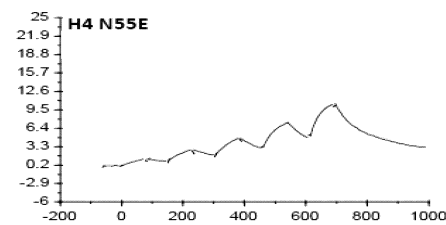
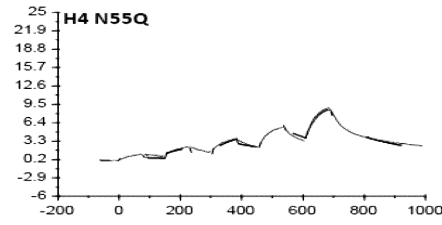
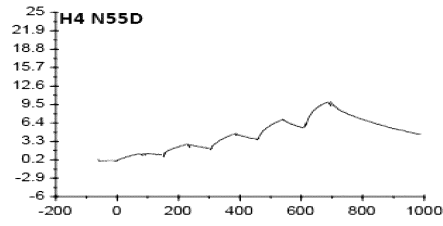
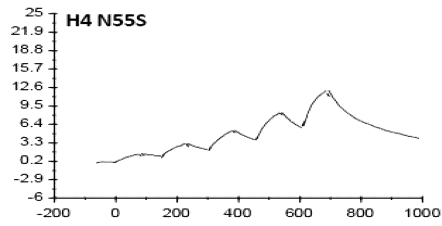
도면3a



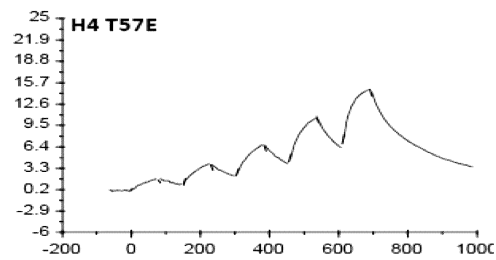
도면3b



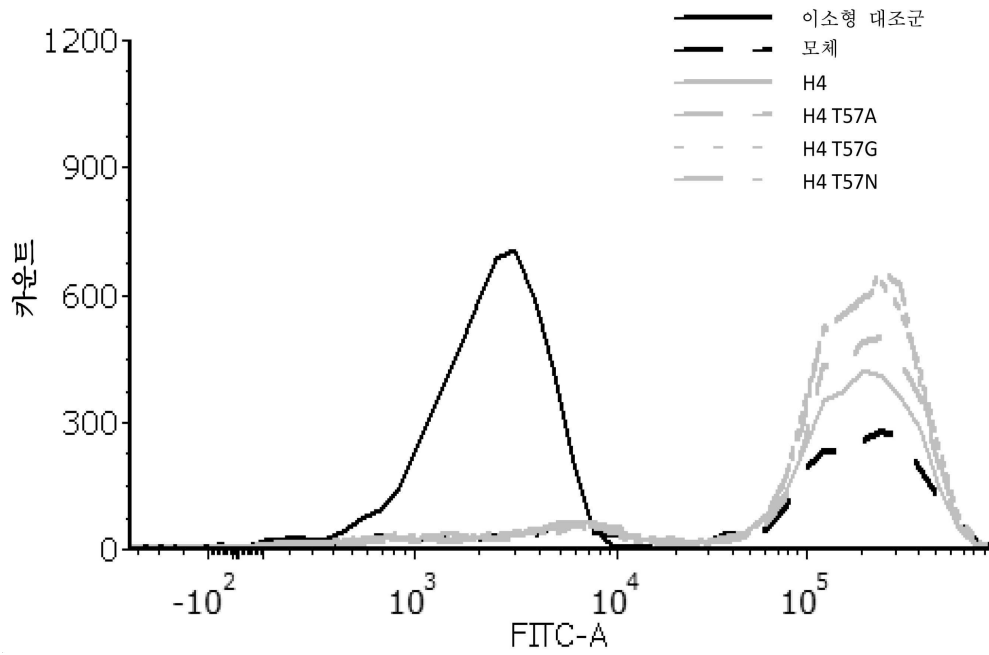
계속



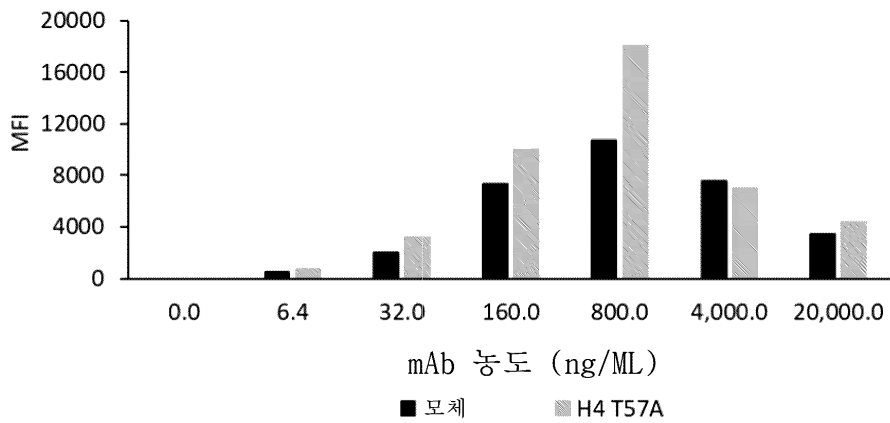
계속_1



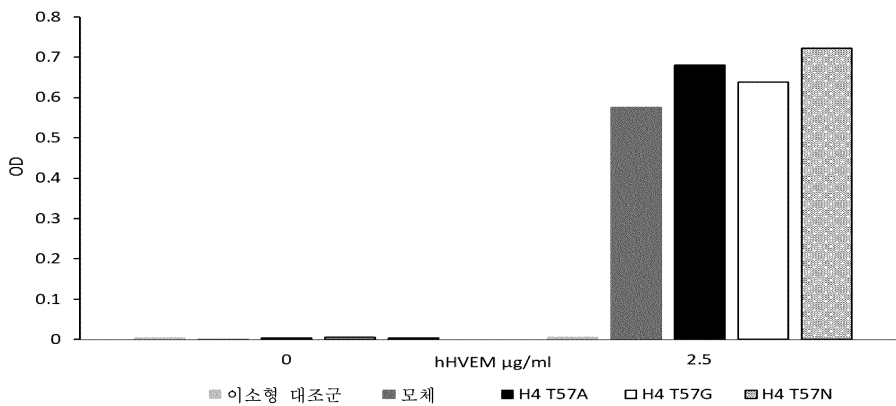
도면3c



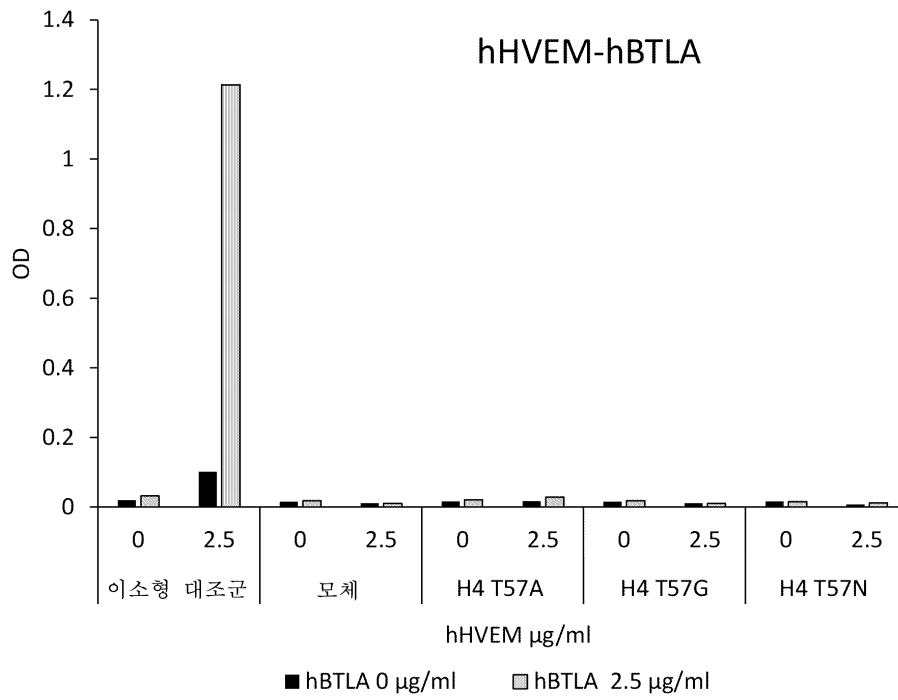
도면3d



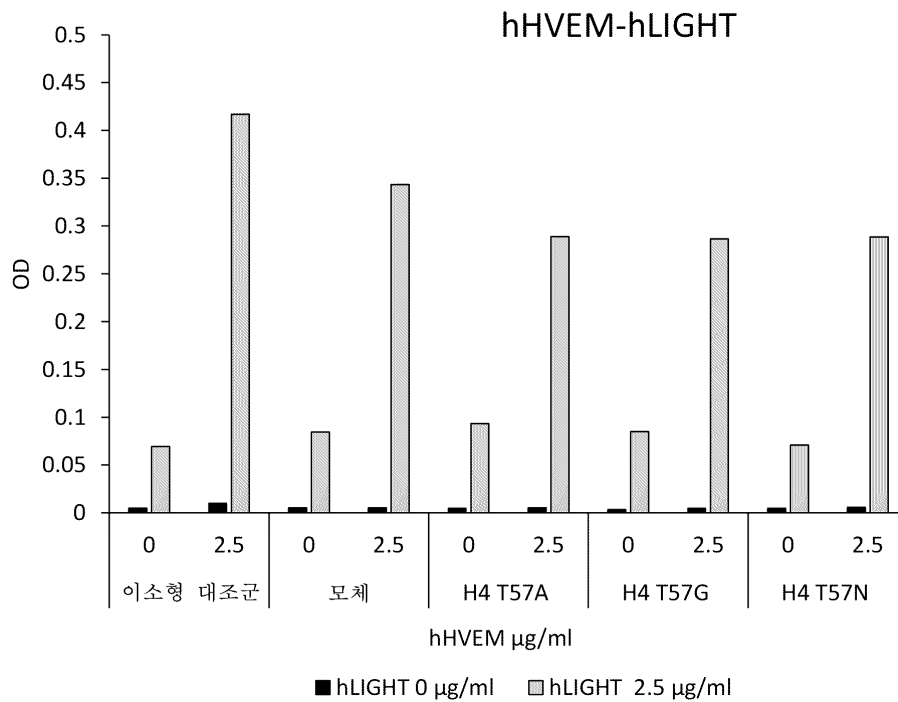
도면4a



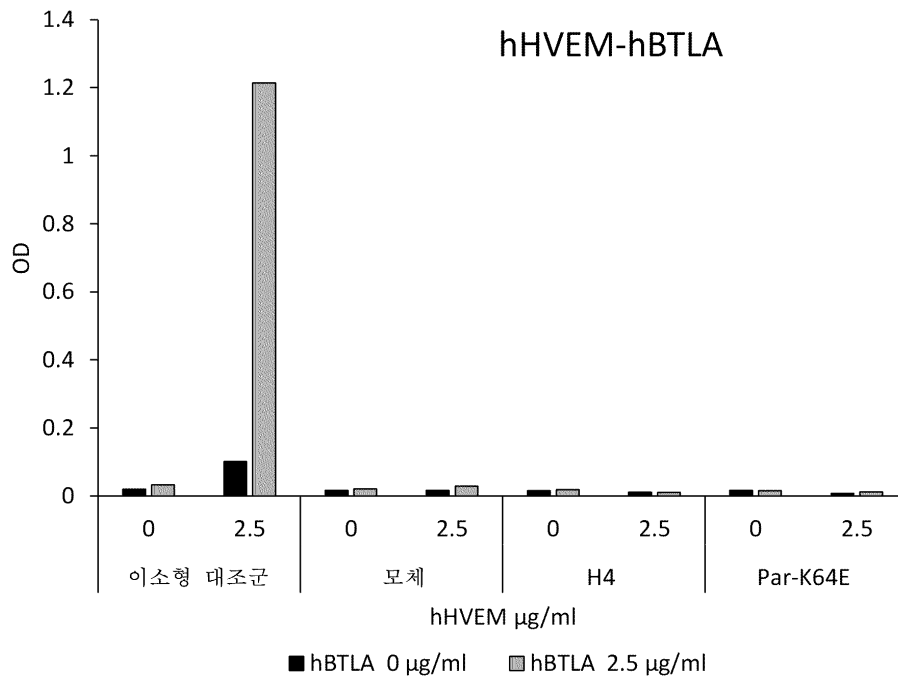
도면4b



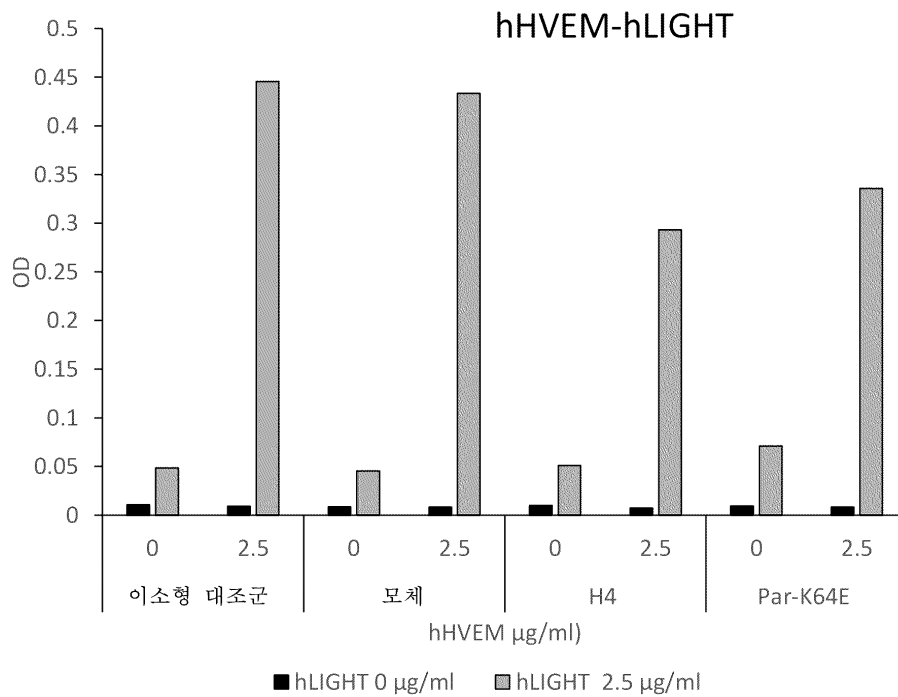
도면4c



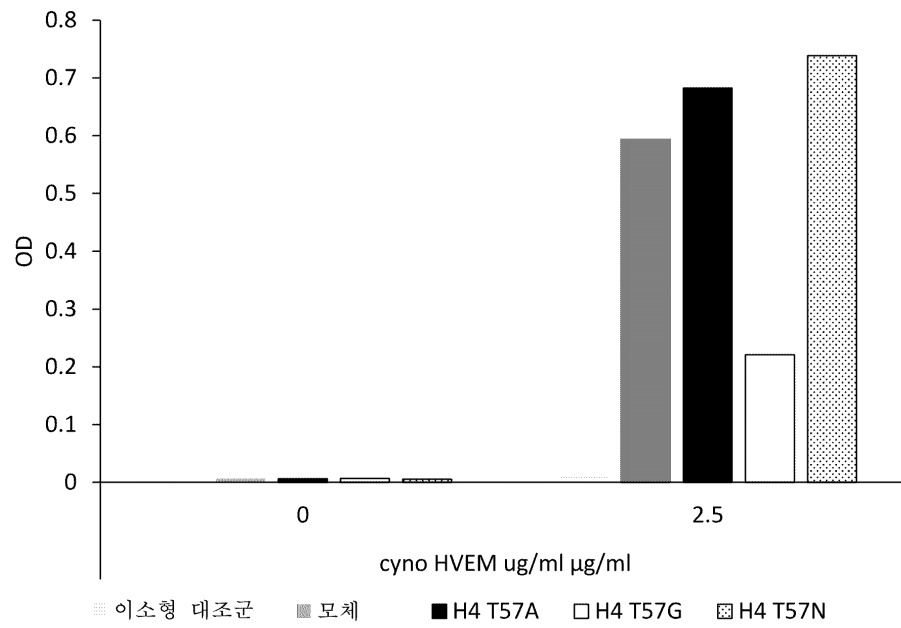
도면4d



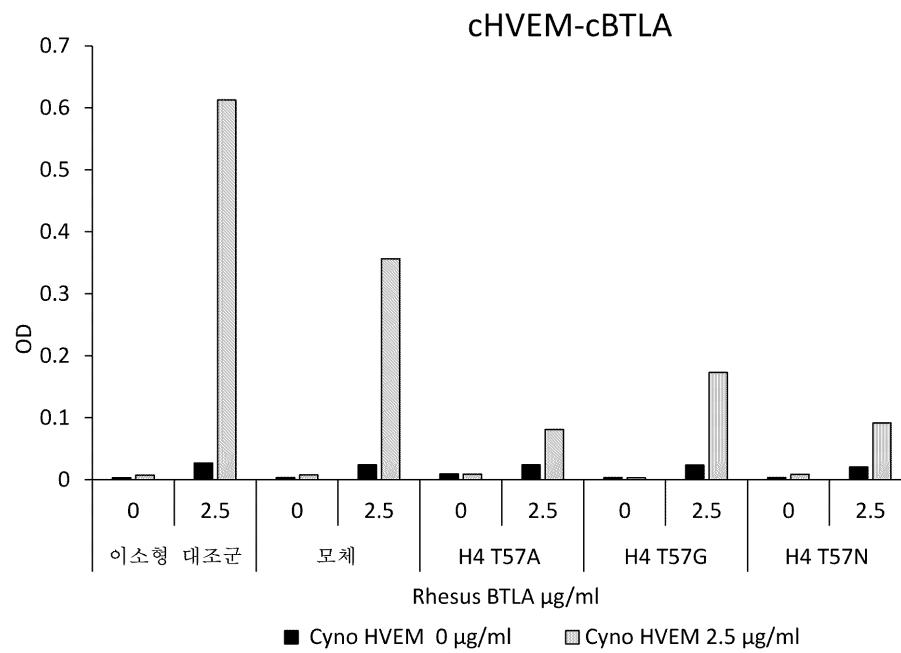
도면4e



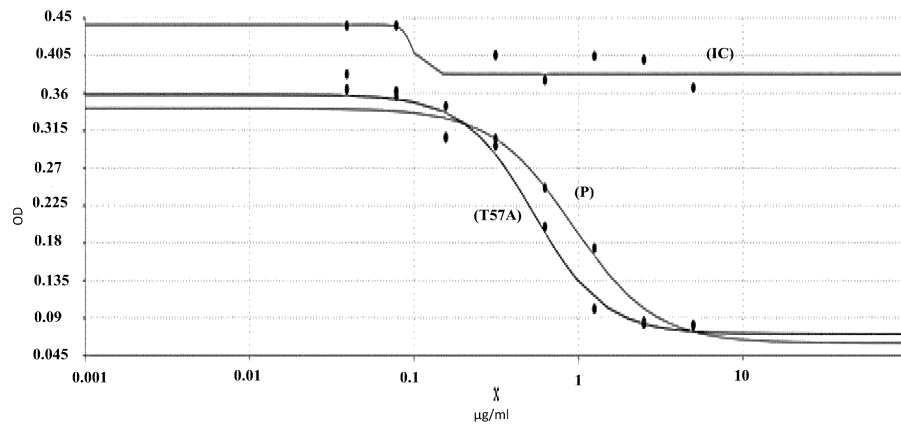
도면4f



도면4g

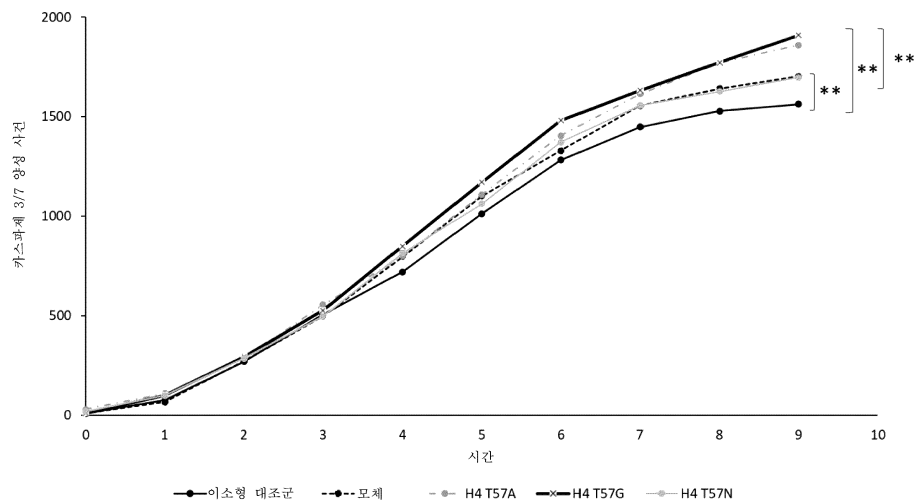


도면4h

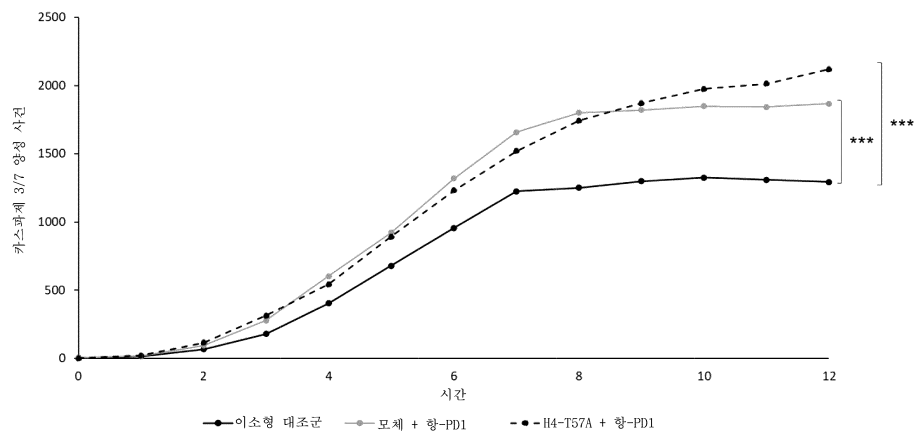


샘플	IC50
H4 T57A	0.53
모체	0.92
이소형 대조군	

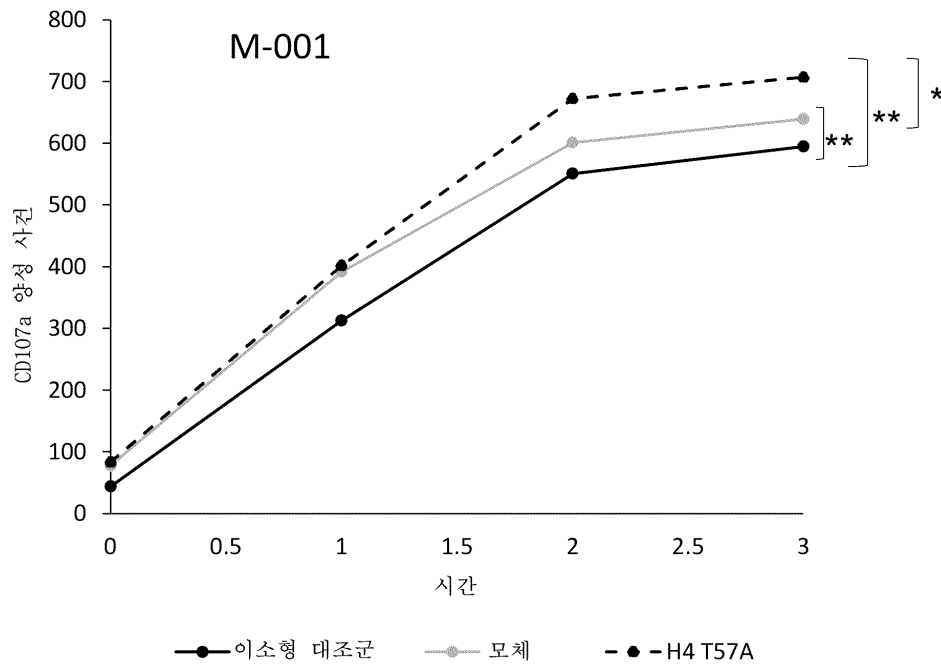
도면5a



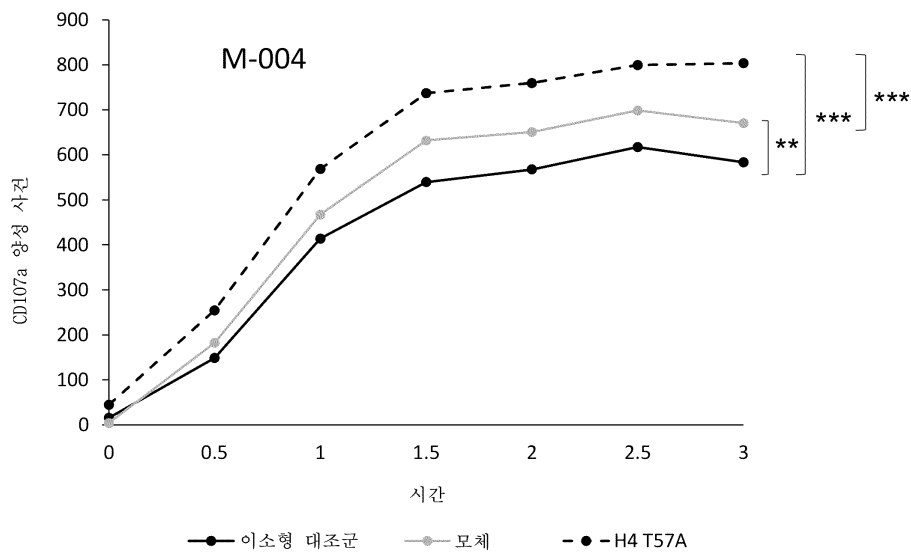
도면5b



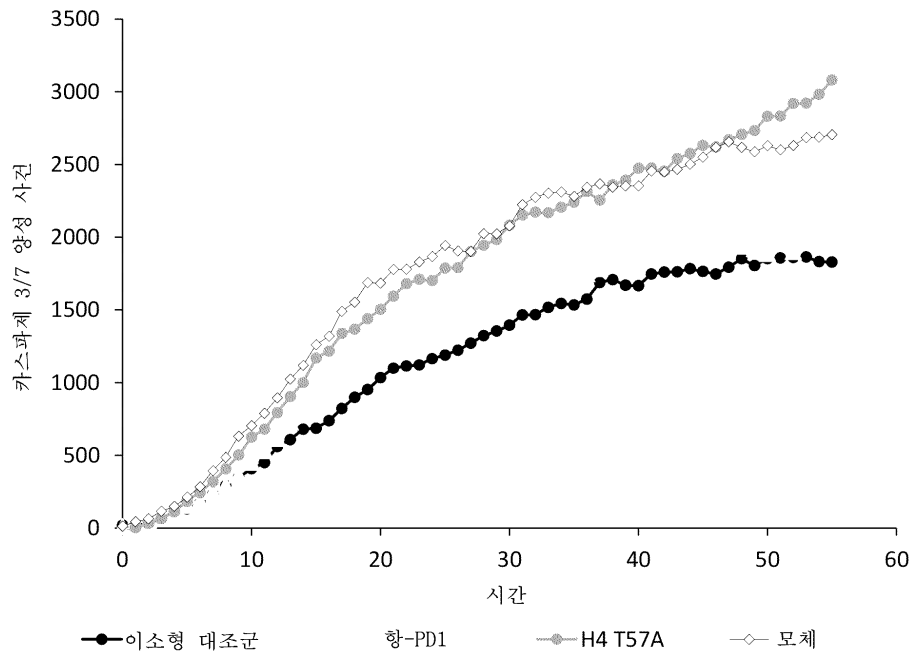
도면6a



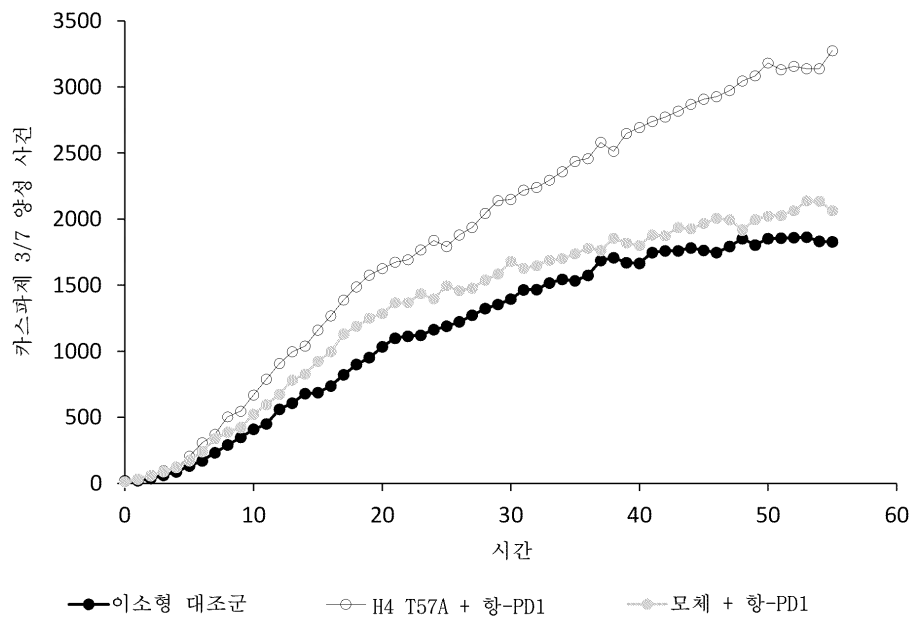
도면6b



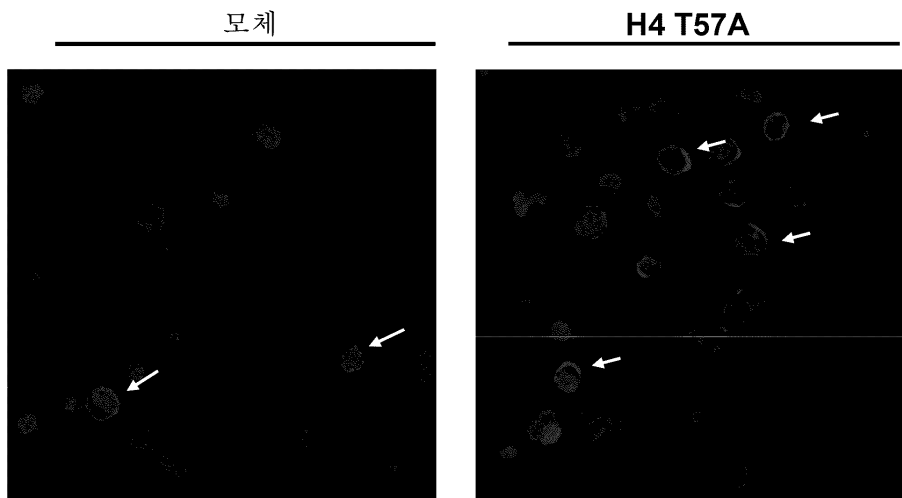
도면7a



도면7b



도면8



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> 4C Biomed Limited
Tel Hashomer Medical Research Infrastructure and Services
LTD.

<120> ENHANCED ANTI-HVEM ANTIBODIES AND USE THEREOF

<130> 4CB-P-007-PCT

<150> 63/169,335

<151> 2021-04-01

<160> 120

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 1

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400

> 2

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

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 3

Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser 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 Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 8

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

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

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

<210> 9

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 9

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

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

85	90	95	
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val			
100	105	110	
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr			
115	120	125	
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly			
130	135	140	
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser			
145	150	155	160
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val			
165	170	175	
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe			
180	185	190	
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val			
195	200	205	
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val			
210	215	220	
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys			
225	230	235	240
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly			
245	250	255	
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
260	265	270	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
275	280	285	
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
290	295	300	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
305	310	315	320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
325	330	335	

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

340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

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

Gly Lys

465

<210> 10

<211> 234

<

212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 10

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

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

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

 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 195 200 205
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 210 215 220
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230
 <210> 11
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic
 <400> 11
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5
 <210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 12

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 13

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 14

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 15

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 15

Gly Ala Ser

1

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 16

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X1

<222> (1)..(1)

<223> X1 is A, G or N

<220><221> X2

<222> (3)..(3)

<223> X2 is S, N, G or Y

<220><221> X3

<222> (4)..(4)

<223> X3 is G or S

<220><221> X4

<222> (5)..(5)

<223> X4 is S, N or P

<220><221> X5

<222> (6)..(6)

<223> X5 is G or P

<220><221> X6

<222> (7)..(7)

<223> X6 is G, D, S, E, Q or N

<220><221> X7

<222> (8)..(8)

<223> X7 is S, Y, G or R

<220><221> X21

<222> (9)..(9)

<223> X21 is T, A, E, G or N

<220><221> X8

<222> (16)..(16)

<223> X8 is E or K

<400> 17

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Xaa

1 5 10 15

Gly

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X9

<222> (2)..(2)

<223> X9 is P or S

<220><221> X10

<222> (3)..(3)

<223> X10 is G or Y

<220><221> X11

<222> (4)..(4)

<223> X11 is D or R

<220><221> X12

<222> (5)..(5)

<223> X12 is Y, N, P or S

<220><221> X13

<222> (6)..(6)

<223> X13 is T or Y

<220><221> X14

<222> (7)..(7)

<223> X14 is A or N

<220><221> X15

<222> (9)..(9)

<223> X15 is F, G or Y

<400> 18

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Asp Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X16

<222> (6)..(6)

<223> X16 is S or Y

<220><221> X17

<222> (9)..(9)

<223> X17 is Y or L

<400> 19

Gln Gln Tyr Gly Ser Xaa Pro Pro Xaa Thr

1 5 10

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 20

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

1 5 10 15

Gly

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 21

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

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 22

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 23

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

1 5 10 15

Gly

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 24

Ala Ser Tyr Arg Asn Tyr Asn Tyr Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 25

Ala Ser Tyr Asp Pro Thr Asn Tyr Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 26

Ala Ser Tyr Arg Ser Thr Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 27

Gln Gln Tyr Gly Ser Tyr Pro Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 28

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Gly Asn Gly Asp Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 29

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

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

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

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 30

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 31

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 31

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

1 5 10 15

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

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

<210> 32

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 32

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser 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 Lys Ala Ser Tyr Arg Asn Tyr Asn Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 33

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

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

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

Ser 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 Lys Ala Ser Tyr Asp Pro Thr Asn Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 34

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser 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 Lys Ala Ser Tyr Arg Ser Thr Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 35

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 35

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Tyr Pro Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 36
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic
<400> 36
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser
<210> 37
<211> 327
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic
<400> 37
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 39

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 39

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

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

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

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

 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 405 410 415

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

Gly Lys

465

<210> 40

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 40

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
225 230 235 240

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

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

275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320

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

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

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 Gly Lys
 465
 <210> 41
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic
 <400> 41
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

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

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

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

 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 42

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 42

```

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
      130         135         140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
      145         150         155         160
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
          165          170          175
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
          180          185          190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
          195          200          205
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
          210          215          220
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

```

225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255

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

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

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

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 43

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 43

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

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Ser Tyr Arg Asn Tyr Asn Tyr Gly Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
225 230 235 240

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

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

450 455 460

Gly Lys

465

<210> 44

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 44

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

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Ser Tyr Asp Pro Thr Asn Tyr Tyr Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

165 170 175

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

180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255

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

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

 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 405 410 415
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 45

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 45

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

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Ser Tyr Arg Ser Thr Asn Tyr Phe Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

130 135 140

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

145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220

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

 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 46

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 46

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 47

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 47

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 48

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X1

<222> (1)..(1)

<223> X1 is A, G or N

<220><221> X2

<222> (3)..(3)

<223> X2 is S, N, G or Y

<220><221> X3

<222> (4)..(4)

<223> X3 is G or S

<220><221> X4

<222> (5)..(5)

<223> X4 is S, N or P

<220><221> X5

<222> (6)..(6)

<223> X5 is G or P

<220><221> X18

<222> (7)..(7)

<223> X18 is any amino acid other than C

<220><221> X7

<222> (8)..(8)

<223> X7 is S, Y, G or R

<220><221> X19

<222> (9)..(9)

<223> X19 is any amino acid other than S and C

<220><221> X20

<222> (16)..(16)

<223> X20 is any amino acid

<400> 49

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Xaa

1 5 10 15

Gly

<210> 50

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 51

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 52

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 52

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

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

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

305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 420 425 430
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 53

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 53

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

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

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

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

 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

 275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 54

<211> 447

<

212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X1

<222> (50)..(50)

<223> X1 is A, G or N

<220><221> X2

<222> (52)..(52)

<223> X2 is S, N, G or Y

<220><221> X3

<222> (53)..(53)

<223> X3 is G or S

<220><221> X4

<222> (54)..(54)

<223> X4 is S, N or P

<220><221> X5

<222> (55)..(55)

<223> X5 is G or P

<220><221> X6

<222> (56)..(56)

<223> X6 is G, D, S, or N

<220><221> X7

<222> (57)..(57)

<223> X7 is S, Y, G or R

<220><221> X8

<222>

> (65)..(65)

<223> X8 is E or K

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

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

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

 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 55

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X1

<222> (50)..(50)

<223> X1 is A, G or N

<220><221> X2

<222> (52)..(52)

<223> X2 is S, N, G or Y

<220><221> X3

<222> (53)..(53)

<223> X3 is G or S

<220><221> X4

<222> (54)..(54)

<223> X4 is S, N or P

<220><221> misc_feature

<222> (55)..(55)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> X18

<222> (56)..(56)

<223> X18 is any amino acid other than C

<220><221> X7

<222> (57)..(57)

<223> X7 is S, Y, G or R

<220><221> X19

<222> (58)..(58)

<223> X19 is any amino acid other than S and C

<220><221> X20

<222> (65)..(65)

<223> X20 is any amino acid

<220><221> X5

<222> (74)..(74)

<223> X5 is G or P

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

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

 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 56

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X9

<222> (100)..(100)

<223> X9 is P or S

<220><221> X10

<222> (101)..(101)

<223>

X10 is G or Y

<220><221> X11

<222> (102)..(102)

<223> X11 is D or R

<220><221> X12

<222> (103)..(103)

<223> X12 is Y, N, P or S

<220><221> X13

<222> (104)..(104)

<223> X13 is T or Y

<220><221> X14

<222> (105)..(105)

<223> X14 is A or N

<220><221> X15

<222> (107)..(107)

<223> X15 is F, G or Y

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser 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 Lys Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

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

340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

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

<210> 57
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 57

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 58

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 59

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 60

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Gln Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 61

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> Synthetic

<400> 62

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 63

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 64

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Gly Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 65

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 66

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

<210> 67

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 67

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

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

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

<210> 68

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 69

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

<210> 70

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 70

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

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

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

115 120

<210> 71

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 72

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 72

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

1 5 10 15

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

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

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

<210> 73

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 73

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 74
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic
 <400> 74
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 75
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic
 <400> 75
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

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

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

 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205

 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 76

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 76

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

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Arg Thr Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

[illegible]

<210> 77

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 77

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

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

195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270

 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335

 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

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

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

450

455

460

Gly Lys

465

<210> 78

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 78

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

1

5

10

15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Gln Arg Thr Tyr Tyr Ala

65

70

75

80

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85

90

95

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

100

105

110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr

115

120

125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

130

135

140

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

145

150

155

160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

165	170	175
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
180	185	190
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
195	200	205
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val		
210	215	220
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys		
225	230	235
		240
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly		
245	250	255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
260	265	270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu		
275	280	285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
290	295	300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg		
305	310	315
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
325	330	335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu		
340	345	350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
355	360	365
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
370	375	380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
385	390	395
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
405	410	415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 79

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 79

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

130 135 140
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205

 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270

 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335

 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 80

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 80

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Ala Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

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

100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr		
115	120	125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly		
130	135	140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser		
145	150	155
160		
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
165	170	175
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
180	185	190
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
195	200	205
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val		
210	215	220
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys		
225	230	235
240		
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly		
245	250	255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
260	265	270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu		
275	280	285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
290	295	300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg		
305	310	315
320		
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
325	330	335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu		
340	345	350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 81

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 81

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Glu Tyr Tyr Ala

65				70				75				80			
Asp	Ser	Val	Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn
				85				90				95			
Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
				100				105				110			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Ala	Pro	Gly	Asp	Tyr	Thr	Ala	Tyr	Phe	Asp	Tyr
				115				120				125			
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
				130				135				140			
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser
145				150				155				160			
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
				165				170				175			
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				180				185				190			
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
				195				200				205			
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
210				215				220							
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys
225				230				235				240			
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly
				245				250				255			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
				260				265				270			
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu
275				280				285							
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
290				295				300							
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
305				310				315				320			

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 82

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 82

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

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

35 40 45
 Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Gly Tyr Tyr Ala
 65 70 75 80
 Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 85 90 95
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

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

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 83

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 83

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

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Asn Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 84

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X1

<222> (2)..(2)

<223> X1 is any amino acid

<220><221> X2

<222> (3)..(3)

<223> X2 is S or T

<400> 84

Asn Xaa Xaa

1

<210> 85

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser 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 Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

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

 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

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

<210> 86

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 86

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 87

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

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

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

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 88

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
	165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
	180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
	195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
	210	215	220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu			
	260	265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
	275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
	290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
	325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
	340	345	350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
	355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
	370	375	380

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

<210> 89

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 89

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 435 440 445

<210> 90

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

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

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

 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 91

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 91

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

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

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 92

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 93

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 94

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 94

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

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

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

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

115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445
<210> 95
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Synthetic
<400> 95
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Gln Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 96
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220><223> Synthetic
 <400> 96
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

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

 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 97

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435

440

445

<210> 98

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

			180				185					190					
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys		
			195			200					205						
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro		
			210			215					220						
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val		
			225			230					235					240	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr		
			245			250					255						
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu		
			260			265					270						
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys		
			275			280					285						
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser		
			290			295					300						
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys		
			305			310					315					320	
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile		
			325			330					335						
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro		
			340			345					350						
Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu		
			355			360					365						
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn		
			370			375					380						
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser		
			385			390					395					400	
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg		
			405			410					415						
Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu		
			420			425					430						

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 99

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Gly Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

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

225 230 235 240

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 100

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220

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

 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 101

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser 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 Lys Ala Ser Tyr Arg Asn Tyr Asn Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 102

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser 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 Lys Ala Ser Tyr Asp Pro Thr Asn Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 103

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser 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 Lys Ala Ser Tyr Arg Ser Thr Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

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

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

 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 104
 <211> 215
 <212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 105

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu

210

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (9)..(9)

<223> X is any amino acids other than S and T.

<400> 106

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 107

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (9)..(9)

<223> X is any amino acid other than S, T and C.

<400> 107

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 108

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (58)..(58)

<223> X is any amino acid other than S and T

<400> 108

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 109

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (77)..(77)

<223> X is any amino acid other than T and S

<400> 109

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

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Asn Arg Xaa Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210

215

220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

290

295

300

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

305

310

315

320

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

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

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

370

375

380

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

385

390

395

400

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

405

410

415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

420

425

430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

435

440

445

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

450
 Gly Lys
 465
 <210> 110
 <211> 447

 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic
 <220><221> X
 <222> (58)..(58)
 <223> X is any amino acid other than S, T and C
 <400> 110

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

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

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 111

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (77)..(77)

<223> X is any amino acid other than T, S and C

<400> 111

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
225 230 235 240

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

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

385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 405 410 415

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

Gly Lys

465

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (7)..(7)

<223> X is any amino acid other than N

<400> 112

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Xaa Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu
 1 5 10 15

Gly

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (7)..(7)

<223> X is any amino acid other than N and C

<400> 113

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Xaa Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (7)..(7)

<223> X is G, D, S, E, Q or N

<400> 114

Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Xaa Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 115

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (56)..(56)

<223> X is any amino acid other than N

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Xaa Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

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

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

<210> 116

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (75)..(75)

<223> X is any amino acid other than N

<400> 116

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

35 40 45
 Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Xaa Arg Thr Tyr Tyr Ala
 65 70 75 80
 Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 85 90 95
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

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

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 117

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (56)..(56)

<223> X is any amino acid other than N and C

<400> 117

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

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

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

130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 118

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (75)..(75)

<223> X is any amino acid other than N and C

<400> 118

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

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Ser Asn Ile Tyr Ser Asn Pro Xaa Arg Thr Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Pro Gly Asp Tyr Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
225 230 235 240

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 119

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic

<220><221> X

<222> (56)..(56)

<223> X is is G, D, S, E, Q or N

<400> 119

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

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

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

130	135	140
Leu	Gly	Cys
Leu	Val	Lys
Asp	Tyr	Phe
Pro	Glu	Pro
Val	Thr	Val
Ser		
145	150	155
Trp	Asn	Ser
Gly	Ala	Leu
Thr	Ser	Gly
Val	His	Thr
Phe	Pro	Ala
Val		
165	170	175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 120
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220><223> Synthetic
 <220><221> X
 <222> (75)..(75)
 <223> X is G, D, S, E, Q or N
 <400> 120
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45
 Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

405 410 415
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 420 425 430
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

 435 440 445
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 Gly Lys
 465