(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월31일
(11) 등록번호 10-2632418
(24) 등록일자 2024년01월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/78 (2024.01) *A61K 51/08* (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/78 (2024.01)
A61K 51/08 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7017017
(22) 출원일자(국제) 2015년11월24일
심사청구일자 2020년11월24일
(85) 번역문제출일자 2017년06월21일
(65) 공개번호 10-2017-0085588
(43) 공개일자 2017년07월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/062485
(87) 국제공개번호 WO 2016/086021
국제공개일자 2016년06월02일
(30) 우선권주장
62/084,298 2014년11월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140029446 A
US20130309250 A1
US20130323249 A1

(73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
모린, 폴, 이.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니 내
도넬리, 데이빗
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준

전체 청구항 수 : 총 24 항 심사관 : 윤재욱

(54) 발명의 명칭 **영상화를 위한 신규 PD-L1 결합 폴리펩티드**

(57) 요 약

PD-L1에 특이적으로 결합하는 신규 ^{10}Fn3 도메인, 뿐만 아니라 이를 기반으로 한 진단을 위한 영상화제가 본원에 제공된다.

대 표 도

코어 서열

WT	VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAVTGRGDSPASSKPISINYRT
ATI-968	VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPFYNVIYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGTGYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDGASIASYAFPISINYRT
ATI-964	VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGSIERYYRITYGETGGNSPVQEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYYRESPISINYRT
ATI-967	VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYYRITYGETGGNSPVQEFTVPVASGTATISGLKPGVDYTITVYAVTSHGIYFYAPISINYRT
A02	VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISINYRT
E01	VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRAQLSPSFYYRITYGETGGNSPVQEFTVPNDVMTATISGLKPGVDYTITVYAVTTHGVYFYSPISINYRT
ATI-965	VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYDSVDKYYRITYGETGGNSPVQEFTVGPRHHTATISGLKPGVDYTITVYAVYHTEPGYHAHMPISINYRT
ATI-966	VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHRFSSIMAYYRITYGETGGNSPVQEFTVAGSVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTIHNVSFPISINYRT

(52) CPC특허분류
G01N 33/57492 (2013.01)
C07K 2319/60 (2013.01)
G01N 2333/70532 (2013.01)
(72) 발명자
리포브섹, 다사
미국 02138 매사추세츠주 케임브리지 선셋 로드 45
고케마이어, 요험
미국 02453 매사추세츠주 월섬 비버 스트리트 100
쥬리-쿤켈, 마리아, 엔.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
패브리지오, 데이빗
미국 01982 매사추세츠주 사우쓰 해밀턴 링컨 애비뉴 79
라이트, 마틴, 씨.
미국 02453 매사추세츠주 월섬 비버 스트리트 100
디스치노, 더글러스
미국 06465 코네티컷주 미들필드 루이스 로드 76
보나코시, 사무엘, 제이.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
스미스, 랠프, 애덤
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
라폰트, 버지니
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
코헨, 대니얼
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

피브로넥틴 유형 III 제10 도메인 (^{10}Fn3)을 포함하는 폴리펩티드이며, 여기서 (a) ^{10}Fn3 도메인은 AB, BC, CD, DE, EF, 및 FG 루프를 포함하고, (b) BC, DE, 및 FG 루프는 하기의 아미노산 서열을 포함하고:

(i) 각각 서열식별번호: 6, 7, 및 8;

(ii) 각각 서열식별번호: 21, 22, 및 23;

(iii) 각각 서열식별번호: 36, 37, 및 38;

(iv) 각각 서열식별번호: 51, 52, 및 53;

(v) 각각 서열식별번호: 66, 67, 및 68;

(vi) 각각 서열식별번호: 81, 82, 및 83; 또는

(vii) 각각 서열식별번호: 97, 98, 및 99;

(c) 폴리펩티드는 10 nM 이하의 K_D로 PD-L1에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, ^{10}Fn3 도메인의 비-BC, DE, 및 FG 루프 영역의 아미노산 서열이, 서열식별번호: 5, 20, 35, 50, 65, 80, 및 96으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 비-BC, DE, 및 FG 루프 영역과 적어도 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 것인 폴리펩티드.

청구항 3

제2항에 있어서, ^{10}Fn3 도메인의 비-BC, DE, 및 FG 루프 영역의 아미노산 서열이, 서열식별번호: 9-15, 24-30, 39-45, 54-60, 69-75, 84-91, 및 100-107로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 비-BC, DE, 및 FG 루프 영역과 적어도 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 것인 폴리펩티드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜, 시알산, Fc, Fc 단편, 트랜스페린, 혈청 알부민, 혈청 알부민 결합 단백질, 및 혈청 이뮤노글로불린 결합 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 약동학적 (PK) 모이어티를 포함하는 폴리펩티드.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 폴리펩티드를 코딩하는 핵산.

청구항 6

제5항에 있어서, 서열식별번호: 16-19, 31-34, 46-49, 61-64, 76-79, 92-95, 및 108-111로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산.

청구항 7

제5항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 8

제5항의 핵산을 포함하는 세포.

청구항 9

제1항의 폴리펩티드, 및 검출가능한 표지를 포함하는 영상화제.

청구항 10

제9항에 있어서, 검출가능한 표지가, ^{64}Cu, ^{124}I, $^{76/77}Br$, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{68}Ga, ^{18}F, ^{11}C, ^{125}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{123}I, ^{131}I, ^{123}I, ^{32}Cl, ^{33}Cl, ^{34}Cl, ^{68}Ga, ^{74}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{78}Br, ^{89}Zr, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{90}Y, ^{177}Lu, ^{99}Tc, 또는 ^{153}Sm으로 이루어진 군으로부터 선택된 방사성핵종인 영상화제.

청구항 11

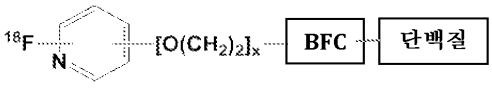
제9항에 있어서, 검출가능한 표지가, DFO, DOTA, CB-DO2A, 3p-C-DEPA, TCMC, DBCO, DIBO, BARAC, DIMAC, 옥소-DO3A, TE2A, CB-TE2A, CB-TE1A1P, CB-TE2P, MM-TE2A, DM-TE2A, 디암사르, NODASA, NODAGA, NOTA, NETA, TACN-TM, DTPA, 1B4M-DTPA, CHX-A"-DTPA, TRAP, NOPO, AAZTA, DATA, H_2데드파, H_4옥타파, H_2아자파, H_5데카파, H_6포스파, HBED, SHBED, BPCA, CP256, PCTA, HEHA, PEPA, EDTA, TETA, 및 TRITA로 이루어진 군으로부터 선택된 접합 모이어티에 의해 폴리펩티드에 접합된 것인 영상화제.

청구항 12

제11항에 있어서, 접합 모이어티가 NODAGA이고 방사성핵종이 ^{64}Cu인 영상화제.

청구항 13

제10항에 있어서, ^{18}F-방사성표지된 보결분자단 및 이관능성 접합 (BFC) 모이어티를 포함하며, 하기 구조를 갖거나 또는 그의 제약상 허용되는 염인 영상화제.



여기서,

(a) ^{18}F는 N 원자에 대해 오르토이고, x는 1 내지 8, 2 내지 6, 또는 3 내지 5의 정수이거나 또는 x는 4이고;

(b) BFC 모이어티는 (i) 단백질 상의 아민, 카르복실, 카르보닐 또는 티올 관능기와 공유 결합을 형성하는 반응성 기, 및 (ii) 폴리에틸렌 글리콜 $(PEG)_y$ 스페이서 아암을 포함하는 시클로옥틴이고, 여기서 y는 1 내지 8 또는 2 내지 6의 정수이거나 또는 y는 4 또는 5이고;

(c) 단백질은 상기 폴리펩티드이다.

청구항 14

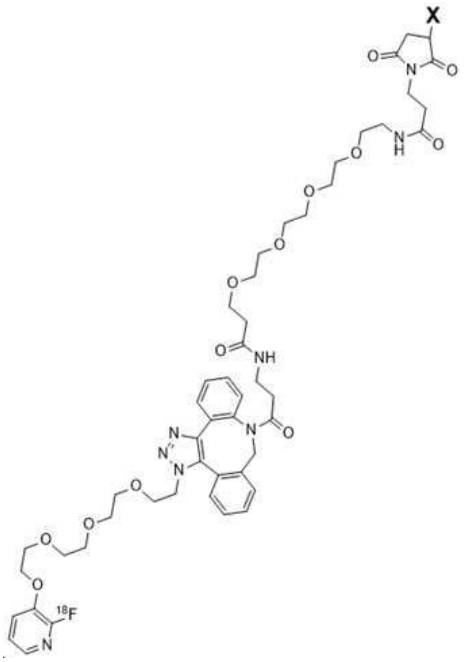
제13항에 있어서, 시클로옥틴이 디벤조시클로옥틴 (DIBO), 비아릴아자시클로옥티논 (BARAC), 디메톡시아자시클로옥틴 (DIMAC) 및 디벤조시클로옥틴 (DBCO)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 영상화제.

청구항 15

제13항에 있어서, BFC가 DBCO-PEG4-NHS-에스테르, DBCO-술포-NHS-에스테르, DBCO-PEG4-산, DBCO-PEG4-아민 또는 DBCO-PEG4-말레이미드인 영상화제.

청구항 16

제13항에 있어서, 하기 구조를 갖는 영상화제.



여기서 X는 서열식별번호: 13, 28, 43, 58, 73, 88, 및 104 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드이고, BFC의 말레이미드 기는 폴리펩티드의 시스테인 잔기 상의 티올 기에 공유 연결되어 있다.

청구항 17

제16항에 있어서, BFC의 말레이미드 기가 폴리펩티드의 C-말단 시스테인 잔기 상의 티올 기에 공유 연결되어 있는 것인 영상화제.

청구항 18

제9항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 88 또는 서열식별번호: 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 영상화제.

청구항 19

대상체에서 PD-L1-발현 종양의 존재를 검출하거나 대상체에서 PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행을 모니터링하기 위한, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 제9항 내지 제17항 중 어느 한 항의 영상화제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

대상체에서 PD-L1-발현 종양의 존재를 검출하거나 대상체에서 PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행을 모니터링하기 위한, 제18항의 영상화제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

대상체에서 PD-L1-발현 종양의 존재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한, 제9항 내지 제17항 중 어느 한 항의 영상화제를 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 상기 방법은

(a) 대상체에게 상기 영상화제를 투여하는 것; 및

(b) 대상체의 적어도 일부의 방사성-영상을 수득하여 영상화제의 존재 또는 부재를 검출하는 것

을 포함하며;

여기서 배경을 초과하는 영상화제의 존재 및 위치는 PD-L1 발현 종양의 존재 및 위치를 나타내는 것인 제약 조

성물.

청구항 22

대상체에서 PD-L1-발현 종양의 존재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한, 제18항의 영상화제를 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 상기 방법은

(a) 대상체에게 상기 영상화제를 투여하는 것; 및

(b) 대상체의 적어도 일부의 방사성-영상을 수득하여 영상화제의 존재 또는 부재를 검출하는 것

을 포함하며;

여기서 배경을 초과하는 영상화제의 존재 및 위치는 PD-L1 발현 종양의 존재 및 위치를 나타내는 것인 제약 조성물.

청구항 23

대상체에서 PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행을 모니터링하는 방법에서 사용하기 위한, 제9항 내지 제17항 중 어느 한 항의 영상화제를 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 상기 방법은

(a) 대상체에게 상기 영상화제를 제1 시점에 투여하고, 대상체의 적어도 일부의 영상을 수득하여 종양의 크기를 결정하는 것;

(b) 항종양 요법을 대상체에게 투여하는 것;

(c) 대상체에게 영상화제를 1개 이상의 후속 시점에 투여하고, 각각의 시점에서 대상체의 적어도 일부의 영상을 수득하는 것

을 포함하며;

여기서 각각의 시점에서 종양의 치수 및 위치는 PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행을 나타내는 것인 제약 조성물.

청구항 24

대상체에서 PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행을 모니터링하는 방법에서 사용하기 위한, 제18항의 영상화제를 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 상기 방법은

(a) 대상체에게 상기 영상화제를 제1 시점에 투여하고, 대상체의 적어도 일부의 영상을 수득하여 종양의 크기를 결정하는 것;

(b) 항종양 요법을 대상체에게 투여하는 것;

(c) 대상체에게 영상화제를 1개 이상의 후속 시점에 투여하고, 각각의 시점에서 대상체의 적어도 일부의 영상을 수득하는 것

을 포함하며;

여기서 각각의 시점에서 종양의 치수 및 위치는 PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행을 나타내는 것인 제약 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 참조

[0002] 본 출원은 2014년 11월 25일에 출원된 발명의 명칭 "영상화를 위한 신규 PD-L1 결합 폴리펩티드"의 미국 가출원 번호 62/084,298에 대한 우선권을 주장하며, 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1)은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현된 주요 면역 체크포인트 수용체인 PD-1에 대한 표면 당단백질 리간드이고, PD-1에 결합함으로써 면역억제를 매개하며, 이는 항원-제시 세포 및 인간 암 둘 다에서 발견되고 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절한다 (Freeman et al., 2000; Latchman et al., 2001). PD-L1/PD-1 상호작용의 억제는 전임상 모델에서 강력한 항종양 활성을 허용하고, 이러한 상호작용을 파괴하는 항체는 암의 치료를 위한 임상 시험에 진입한 바 있다 (미국 특허 번호 8,008,449 및 7,943,743; Brahmer et al., 2010; Topalian et al., 2012b; Brahmer et al., 2012; Flies et al., 2011; Pardoll, 2012; Hamid and Carvajal, 2013).

[0004] PET, 또는 양전자 방출 단층촬영은 신체 내의 다양한 분자 과정의 3차원 영상, 또는 질환 병리상태와 연관된 단백질의 위치를 생성하는 비-침습성 핵 의학 기술이다. 방법론은 생물학적 활성 분자 상에 신체 내로 도입된 양전자-방출 방사성핵종 (추적자)에 의해 간접적으로 방출된 감마선의 쌍을 검출한다. PET 영상화 도구는, 동일

한 도구가 전임상적 및 임상적 둘 다로 사용될 수 있다는 점에서 약물 개발에 대해 다양한 용도를 갖고 고유한 해석 의학 이점을 갖는다. 예는 표적의 생체내 포화의 직접 가시화; 정상 조직에서의 흡수를 모니터링하여 독성 또는 환자 대 환자 변동을 예측하는 것; 이환 조직; 종양 전이를 정량화하는 것; 시간 경과에 따른 약물 효능, 또는 시간 경과에 따른 저항성을 모니터링하는 것 등을 포함한다.

[0005] 진단제/영상화제로 사용하기에, 예를 들어, 양전자 방출 단층촬영에 사용하기에 적합한 신규 항-PD-L1 애드넥틴이 본원에 기재된다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은, 적어도 부분으로, 예를 들어, 양전자 방출 단층촬영에 사용하기 위한, 진단제/영상화제로서 유용한 새로운 항-인간 PD-L1 애드넥틴의 발견을 기반으로 한다. 이들 작용제는, 예를 들어, 비-PD-L1 발현 세포로부터의 PD-L1 발현 세포, 예를 들어, 종양 세포의 감별 및 비-PD-L1 발현 조직으로부터의 PD-L1 발현 조직, 예를 들어, 암 조직의 감별에 유용하다.

[0007] 한 측면에서, 피브로넥틴 유형 III 제10 도메인 (^{10}Fn3)을 포함하는 폴리펩티드가 본원에 제공되며, 여기서 (a) ^{10}Fn3 도메인은 AB, BC, CD, DE, EF, 및 FG 루프를 포함하고; (b) ^{10}Fn3은 인간 ^{10}Fn3 도메인의 상응하는 루프의 서열 (서열식별번호: 1)에 비해 변경된 아미노산 서열을 갖는 루프 BC, DE, 및 FG로부터 선택된 적어도 1개의 루프를 갖는 것이고; (c) 폴리펩티드는 PD-L1에 특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 500 mM 이하, 예를 들어, 100 mM 이하의 K_D로 PD-L1에 결합한다.

[0008] 특정 실시양태에서, ^{10}Fn3 도메인은 하기의 아미노산 서열을 포함하는 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다:

[0009] (1) 각각 서열식별번호: 6, 7, 및 8;

[0010] (2) 각각 서열식별번호: 21, 22, 및 23;

[0011] (3) 각각 서열식별번호: 36, 37, 및 38;

[0012] (4) 각각 서열식별번호: 51, 52, 및 53;

[0013] (5) 각각 서열식별번호: 66, 67, 및 68;

[0014] (6) 각각 서열식별번호: 81, 82, 및 83;

[0015] (7) 각각 서열식별번호: 97, 98, 및 99;

[0016] (8) 각각 서열식별번호: 113, 114, 및 115;

[0017] (9) 각각 서열식별번호: 124, 125 및 126;

[0018] (10) 각각 서열식별번호: 135, 136 및 137;

[0019] (11) 각각 서열식별번호: 146, 147 및 148;

[0020] (12) 각각 서열식별번호: 157, 158 및 159;

[0021] (13) 각각 서열식별번호: 168, 169 및 170;

[0022] (14) 각각 서열식별번호: 179, 180 및 181;

[0023] (15) 각각 서열식별번호: 190, 191 및 192;

[0024] (16) 각각 서열식별번호: 201, 202 및 203;

[0025] (17) 각각 서열식별번호: 212, 213 및 214;

[0026] (18) 각각 서열식별번호: 223, 224 및 225;

[0027] (19) 각각 서열식별번호: 234, 235, 및 236;

[0028] (20) 각각 서열식별번호: 245, 246 및 247;

[0029] (21) 각각 서열식별번호: 256, 257 및 258;

[0030] (22) 각각 서열식별번호: 267, 268 및 269;

[0031] (23) 각각 서열식별번호: 278, 279 및 280;

[0032] (24) 각각 서열식별번호: 289, 290 및 291;

[0033] (25) 각각 서열식별번호: 300, 301 및 302;

[0034] (26) 각각 서열식별번호: 311, 312 및 313;

[0035] (27) 각각 서열식별번호: 322, 323 및 324;

[0036] (28) 각각 서열식별번호: 333, 334 및 335;

[0037] (29) 각각 서열식별번호: 344, 345 및 346;

[0038] (30) 각각 서열식별번호: 355, 356 및 357;

[0039] (31) 각각 서열식별번호: 366, 367 및 368;

[0040] (32) 각각 서열식별번호: 377, 378 및 379;

[0041] (33) 각각 서열식별번호: 388, 389 및 390;

[0042] (34) 각각 서열식별번호: 399, 400 및 401;

[0043] (35) 각각 서열식별번호: 410, 411 및 412;

[0044] (36) 각각 서열식별번호: 421, 422 및 423;

[0045] (37) 각각 서열식별번호: 432, 433 및 434;

[0046] (38) 각각 서열식별번호: 443, 444 및 445;

[0047] (39) 각각 서열식별번호: 454, 455 및 456;

[0048] (40) 각각 서열식별번호: 465, 466 및 467;

[0049] (41) 각각 서열식별번호: 476, 477 및 478;

[0050] (42) 각각 서열식별번호: 487, 488 및 489;

[0051] (43) 각각 서열식별번호: 498, 499 및 500;

[0052] (44) 각각 서열식별번호: 509, 510 및 511;

[0053] (45) 각각 서열식별번호: 520, 521 및 522;

[0054] (46) 각각 서열식별번호: 531, 530 및 531;

[0055] (47) 각각 서열식별번호: 542, 543 및 544;

[0056] (48) 각각 서열식별번호: 553, 554 및 555; 또는

[0057] (49) 각각 서열식별번호: 564, 565 및 566.

[0058] 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 표 3에 제시된 서열, 예를 들어, 서열식별번호: 5, 20, 35, 50, 65, 80,96, 112, 123, 134, 145, 156, 167, 178, 189, 200, 211, 222, 233, 244, 255, 266, 277, 288, 299, 310, 321, 332, 343, 354, 365, 376, 387, 398, 409, 420, 431, 442, 453, 464, 475, 486, 497, 508, 519, 530, 541, 552 및 563 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 5, 20, 35, 50, 65, 80, 96, 112, 123, 134, 145, 156, 167, 178, 189, 200, 211, 222, 233, 244, 255, 266, 277, 288, 299, 310, 321, 332, 343, 354, 365, 376, 387, 398, 409, 420, 431, 442, 453, 464, 475, 486, 497, 508, 519, 530, 541, 552 또는 563의 비-BC, DE, 및 FG 루프 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 9-15, 24-30, 39-45, 54-60, 69-75, 84-91, 100-107, 116-122, 127-133, 138-144, 150-155, 160-166, 171-177, 182-188, 193-199, 204-210, 215-221, 227-232, 237-243, 248-254, 259-265, 271-276, 291-287, 292-298, 303-309, 314-320, 325-331, 337-342, 347-353, 358-

364, 369-375, 380-386, 391-397, 402-408, 413-419, 424-430, 435-441, 446-452, 457-463, 468-474, 479-485, 490-496, 501-507, 512-518, 523-529, 534-540, 545-551, 및 556-562로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 9-15, 24-30, 39-45, 54-60, 69-75, 84-91, 100-107, 116-122, 127-133, 138-144, 150-155, 160-166, 171-177, 182-188, 193-199, 204-210, 215-221, 227-232, 237-243, 248-254, 259-265, 271-276, 291-287, 292-298, 303-309, 314-320, 325-331, 337-342, 347-353, 358-364, 369-375, 380-386, 391-397, 402-408, 413-419, 424-430, 435-441, 446-452, 457-463, 468-474, 479-485, 490-496, 501-507, 512-518, 523-529, 534-540, 545-551, 및 556-562로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 비-BC, DE, 및 FG 루프 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0059] 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 574-583으로 이루어진 군으로부터 선택된 N-말단 리더, 및/또는 서열식별번호: 584-618 또는 PmCn으로 이루어진 군으로부터 선택된 C-말단 테일을 포함하며, 여기서 P는 프롤린이고, 여기서 m은 적어도 0 (예를 들어, 0, 1 또는 2)인 정수이고, n은 적어도 1 (예를 들어, 1 또는 2)의 정수이다.

[0060] 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 폴리에틸렌 글리콜, 시알산, Fc, Fc 단편, 트랜스페린, 혈청 알부민, 혈청 알부민 결합 단백질, 및 혈청 이뮤노글로불린 결합 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 약동학적 (PK) 모이어티를 포함한다. 특정 실시양태에서, PK 모이어티 및 폴리펩티드는 적어도 1종의 디술피드 결합, 펩티드 결합, 폴리펩티드, 중합체 당 또는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티를 통해 연결된다. 특정 실시양태에서, PK 모이어티 및 폴리펩티드는 서열식별번호: 629-678로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 링커를 통해 연결된다.

[0061] 본원에 기재된, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 뿐만 아니라 핵산을 포함하는 벡터 및 세포가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 핵산은 서열식별번호: 16-19, 31-34, 46-49, 61-64, 76-79, 92-95, 및 108-111로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0062] 본원에 기재된 폴리펩티드, 및 담체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 서열식별번호: 5, 9-15, 20, 24-30, 35, 39-45, 50, 54-60, 65, 69-75, 80, 84-91, 96, 100-107, 112, 116-122, 123, 127-133, 134, 138-144, 145, 150-155, 156, 160-166, 167, 171-177, 178, 182-188, 189, 193-199, 200, 204-210, 211, 215-221, 222, 227-232, 233, 237-243, 244, 248-254, 255, 259-265, 266, 271-276, 277, 291-287, 288, 292-298, 299, 303-309, 310, 314-320, 321, 325-331, 332, 337-342, 343, 347-353, 354, 358-364, 365, 369-375, 376, 380-386, 387, 391-397, 398, 402-408, 409, 413-419, 420, 424-430, 431, 435-441, 442, 446-452, 453, 457-463, 464, 468-474, 475, 479-485, 486, 490-496, 497, 501-507, 508, 512-518, 519, 523-529, 530, 534-540, 541, 545-551, 552, 및 556-562로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 및 담체를 포함한다.

[0063] 본원에 개시된 폴리펩티드를 포함하는 영상화제가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 서열식별번호: 5, 9-15, 20, 24-30, 35, 39-45, 50, 54-60, 65, 69-75, 80, 84-91, 96, 100-107, 112, 116-122, 123, 127-133, 134, 138-144, 145, 150-155, 156, 160-166, 167, 171-177, 178, 182-188, 189, 193-199, 200, 204-210, 211, 215-221, 222, 227-232, 233, 237-243, 244, 248-254, 255, 259-265, 266, 271-276, 277, 291-287, 288, 292-298, 299, 303-309, 310, 314-320, 321, 325-331, 332, 337-342, 343, 347-353, 354, 358-364, 365, 369-375, 376, 380-386, 387, 391-397, 398, 402-408, 409, 413-419, 420, 424-430, 431, 435-441, 442, 446-452, 453, 457-463, 464, 468-474, 475, 479-485, 486, 490-496, 497, 501-507, 508, 512-518, 519, 523-529, 530, 534-540, 541, 545-551, 552, 및 556-562로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0064] 특정 실시양태에서, 영상화제는 검출가능한 표지를 포함한다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 본원에 개시된 폴리펩티드, 킬레이트화제, 및 검출가능한 표지를 포함한다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 본원에 개시된 폴리펩티드, 이관능성 킬레이트터 또는 접합 (BFC) 모이어티 및 검출가능한 표지를 포함한다. 특정 실시양태에서, 검출가능한 표지는 방사성핵종을 함유하는 보결분자단이다. 특정 실시양태에서, 검출가능한 표지는 양전자 방출 단층촬영에 의해 검출가능하다.

[0065] 특정 실시양태에서, 킬레이트화제 및/또는 이관능성 킬레이터 또는 접합 (BFC) 모이어티는 DFO, DOTA, CB-DO2A, 3p-C-DEPA, TCMC, DBCO, DIBO, BARAC, DIMAC, 옥소-DO3A, TE2A, CB-TE2A, CB-TE1A1P, CB-TE2P, MM-TE2A, DM-

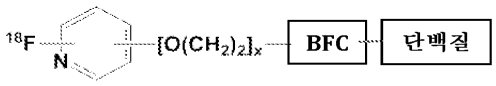
TE2A, 디암사르, NODASA, NODAGA, NOTA, NETA, TACN-TM, DTPA, 1B4M-DTPA, CHX-A"-DTPA, TRAP, NOPO, AAZTA, DATA, H_2데드파, H_4옥타파, H_2아자파, H_5데카파, H_6포스파, HBED, SHBED, BPCA, CP256, PCTA, HEHA, PEPA, EDTA, TETA, 및 TRITA로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0066] 특정 실시양태에서, 검출가능한 표지는 방사성핵종, 예를 들어, 하기이다:

[0067] ^{64}Cu, ^{124}I, $^{76/77}Br$, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{68}Ga, ^{18}F, ^{11}C, ^{125}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{123}I, ^{131}I, ^{123}I, ^{32}Cl, ^{33}Cl, ^{34}Cl, ^{68}Ga, ^{74}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{78}Br, ^{89}Zr, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{90}Y, ^{177}Lu, ^{99}Tc, 또는 ^{153}Sm.

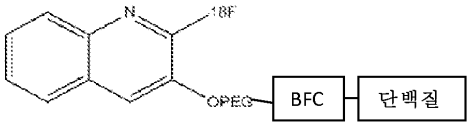
[0068] 특정 실시양태에서, 킬레이트화제는 NODAGA이고, 방사성핵종은 ^{64}Cu이다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 항-PD-L1 폴리펩티드 (예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴, 예를 들어, 서열식별번호: 80 또는 96에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 항-PD-L1 애드넥틴), 킬레이트화제 NODAGA, 및 방사성핵종 ^{64}Cu를 포함한다.

[0069] 특정 실시양태에서, 영상화제는 항-PD-L1 폴리펩티드 (예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴, 예를 들어, 서열식별번호: 80 또는 96에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 항-PD-L1 애드넥틴), 이관능성 킬레이터 또는 접합 (BFC) 모이어티, 및 방사성핵종 ^{18}F를 포함하는 보결분자단을 포함한다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 하기 구조를 갖는 것 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0070]

[0071] 특정 실시양태에서, 영상화제는 하기 구조를 갖는다:

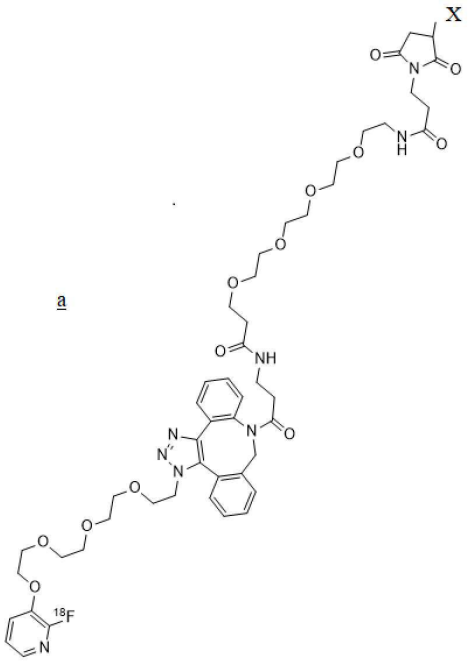


[0072]

[0073] 일부 실시양태에서, BFC는 단백질 상의 아민, 카르복실, 카르보닐 또는 티올 관능기와 공유 결합을 형성하는 반응성 기를 포함하는 시클로옥틴이다. 일부 실시양태에서, 시클로옥틴은 디벤조시클로옥틴 (DIBO), 비아릴아자시클로옥티논 (BARAC), 디메톡시아자시클로옥틴 (DIMAC) 및 디벤조시클로옥틴 (DBCO)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 시클로옥틴은 DBCO이다.

[0074] 일부 실시양태에서, BFC는 DBCO-PEG4-NHS-에스테르, DBCO-술포-NHS-에스테르, DBCO-PEG4-산, DBCO-PEG4-아민 또는 DBCO-PEG4-말레이미드이다. 일부 실시양태에서, BFC는 DBCO-PEG4-말레이미드이다.

[0075] 특정 실시양태에서, 영상화제는 하기 구조를 갖는다:

[0076] 

[0077] 여기서 X는 서열식별번호: 13, 28, 43, 58, 73, 88, 104, 120, 131, 142, 153, 164, 175, 186, 197, 208, 219, 230, 241, 252, 263, 274, 285, 296, 307, 318, 329, 340, 351, 362, 373, 384, 395, 406, 417, 428, 439, 450, 461, 472, 483, 494, 505, 516, 527, 538, 549, 560 및 571 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드이다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 88에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 104에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0078] 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴 조성물 및/또는 영상화제, 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0079] 샘플을 항-PD-L1 애드넥틴과 접촉시키는 것, 및 PD-L1을 검출하는 것을 포함하는, 샘플에서 PD-L1을 검출하는 방법이 본원에 제공된다.

[0080] 대상체에게 항-PD-L1 애드넥틴을 포함하는 영상화제를 투여하는 것, 및 영상화제를 검출하는 것을 포함하는, 대상체에서 PD-L1 양성 세포를 검출하는 방법이 본원에 제공되며, 검출된 영상화제는 대상체에서의 PD-L1 양성 세포의 위치를 정의한다.

[0081] 대상체에게 항-PD-L1 애드넥틴을 포함하는 영상화제를 투여하는 것, 및 영상화제를 검출하는 것을 포함하는, 대상체에서 PD-L1-발현 종양을 검출하는 방법이 본원에 제공되며, 검출된 영상화제는 대상체에서의 종양의 위치를 정의한다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 양전자 방출 단층촬영에 의해 검출된다.

[0082] a) 항-PD-L1 애드넥틴을 포함하는 영상화제를 대상체에게 투여하는 것; 및

[0083] b) 양전자 방출 단층촬영에 의해 영상화제의 생체내 분포를 영상화하는 것

[0084] 을 포함하는, 항-PD-L1 애드넥틴을 포함하는 영상화제의 영상을 수득하는 방법이 본원에 제공된다.

[0085] PD-L1을 발현하는 세포 또는 조직을 항-PD-L1 애드넥틴을 포함하는 영상화제와 접촉시키는 것, 및 PD-L1을 발현하는 조직을 양전자 방출 단층촬영을 사용하여 검출 또는 정량화하는 것을 포함하는, 상기 조직 또는 세포의 정량적 영상을 수득하는 방법이 본원에 제공된다.

[0086] PD-L1-발현 종양을 갖는 대상체에게 항-PD-L1 애드넥틴을 포함하는 영상화제의 영상화-유효량을 투여하는 것, 및 양전자 방출 단층촬영을 사용하여 종양에서 상기 영상화제의 방사성 방출을 검출하는 것을 포함하는, PD-L1-발현 종양을 검출하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 방사성 방출은 종양에서 검출된다.

[0087] (a) PD-L1-발현 종양의 존재의 진단을 필요로 하는 대상체에게 항-PD-L1 애드넥틴을 포함하는 영상화제를 투여하는 것; 및

[0088] (b) 대상체의 적어도 일부의 방사성-영상을 수득하여 영상화제의 존재 또는 부재를 검출하는 것

[0089] 을 포함하는, 대상체에서 PD-L1-발현 종양의 존재를 진단하는 방법이 본원에 제공되며;

[0090] 여기서 배경을 초과하는 영상화제의 존재 및 위치는 질환의 존재 및 위치를 나타낸다.

[0091] (a) PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행의 모니터링을 필요로 하는 대상체에게 항-PD-L1 애드넥틴을 포함하는 영상화제를 제1 시점에 투여하고, 대상체의 적어도 일부의 영상을 수득하여 종양의 크기를 결정하는 것;

[0092] (b) 항종양 요법을 대상체에게 투여하는 것;

[0093] (c) 대상체에게 영상화제를 1개 이상의 후속 시점에서 투여하고, 각각의 시점에서 대상체의 적어도 일부의 영상을 수득하는 것

[0094] 을 포함하는, 대상체에서 PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행을 모니터링하는 방법이 본원에 제공되며;

[0095] 여기서 각각의 시점에서 종양의 치수 및 위치는 질환의 진행을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0096] 도 1은 본원에 기재된 예시적인 항-PD-L1 애드넥틴의 코어 아미노산 서열의 개략도이다. BC, DE, 및 FG 루프는 밑줄표시된다. 야생형 (WT) (서열식별번호: 2), ATI-968 (서열식별번호: 5), ATI-964 (서열식별번호: 20), ATI-967 (서열식별번호: 65), A02 (서열식별번호: 80), E01 (서열식별번호: 96), ATI-965 (서열식별번호: 35), 및 ATI-966 (서열식별번호: 50).

도 2는 [^{18}F]-E01-4PEG-DBCO-FPPEGA의 화학적 합성에 대한 개략도이다. 분자의 E01 부분은 서열식별번호: 104에 제시된 서열을 갖는다.

도 3은 ^{64}Cu-E01 항-PD-L1 애드넥틴에 의한 (NODAGA 킬레이터를 가짐) hPD-L1-음성 HT-29 세포로부터 hPD-L1-양성 L2987 세포의 식별을 입증한 그래프이다. 특이성은 과량의 콜드 (비표지된) E01 애드넥틴과 함께 공동-인큐베이션된 경우에 세포-회합 ^{64}Cu -E01의 감소에 의해 확인되었다.

도 4a는 NODAGA-^{64}Cu-표지된 A02 항-PD-L1 애드넥틴에 의한 양측 이종이식편 마우스에서의 hPD-L1 (-) 종양으로부터 hPD-L1 (+)의 식별을 도시하는 PET 영상이다. 프로브 체류 구역을 제시하는 합산된 0 내지 2시간 영상이 제시되어 있다. 밝은 구역은 노출 동안의 최대 점유 조직이다.

도 4b는 hPD-L1 (+) [L2987] 종양에서의 종양 표지화의 시간 경과를 도시한 그래프이다. hPD-L1(-) [HT29] 종양 및 hPD-L1(+) 시스템 [L2987 차단]에서의 펄스 추적 실험은 표지화의 특이성을 제시한다.

도 5는 감마 카운터에 의해 생체외 측정된 바와 같은 양측 hPD-L1(+) L2987 및 hPD-L1(-) HT-29 이종이식편을 보유하는 마우스에서의 ^{18}F-표지된 A02 항-PD-L1 애드넥틴 방사성추적자의 조직 분포를 도시한 그래프이다.

도 6은 시노몰구스 원숭이에서의 ^{18}F-표지된 E01 항-PD-L1 애드넥틴 분포의 복합 영상이다.

도 7은 콜드 A02 애드넥틴의 표시된 농도와 함께 공동-인큐베이션된 0.25 nM ^{18}F-DBCO-A02 항-PD-L1 애드넥틴으로 표지된 이종이식편 및 인간 폐 조직의 시험관내 자가방사선촬영을 도시한 영상이다.

도 8은 hPD-L1의 종양 발현을 입증하기 위해 항-PD-L1 애드넥틴으로 표지된 이종이식편 및 인간 폐 종양 시편의 면역조직화학 영상을 도시한다.

도 9는 [^{18}F]-A02-4PEG-DBCO-FPPEGA를 합성하기 위한 반응식을 제시한다. 동일한 반응식이 E01 애드넥틴을 표지하는데 사용되었다.

도 10은 [^{18}F]-FPPEGA의 자동화 합성을 위한 GE 트레이서랩 FX2 N 합성 모듈의 개략도이다.

도 11은 [^{18}F]-FPPEGA의 자동화 합성을 위한 신테라 합성 모듈 (IBA)의 개략도이다.

도 12는 항-PD-L1 애드넥틴의 예시적인 경쟁 곡선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0097] 정의

[0098] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 전문 과학 용어는 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 조성물이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 조성물이 본원에 기재된다.

[0099] "프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1)"은 PD-1에 대한 결합 시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는, PD- 1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다 (다른 것은 PD-L2임). 본원에 사용된 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 이소형, 및 종 상동체, 및 hPD-L1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 진뱅크 수탁번호 Q9NZQ7 하에 발견할 수 있다. PD-L1은 또한 CD274, B7-H, B7H1, PDCD1L1, 및 PDCD1LG1로서 지칭된다.

[0100] 본원에 사용된 "폴리펩티드"는 길이, 번역후 변형, 또는 기능에 상관없이 2개 이상의 아미노산의 임의의 서열을 지칭한다. "폴리펩티드", "펩티드," 및 "단백질"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 폴리펩티드는 천연 아미노산 및 비-천연 아미노산 예컨대 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,559,126에 기재된 것을 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 또한 임의의 다양한 표준 화학 방식으로 변형될 수 있다 (예를 들어, 아미노산은 보호기로 변형될 수 있거나; 카르복시-말단 아미노산은 말단 아미드기로 제조될 수 있거나; 아미노-말단 잔기는, 예를 들어 친지성을 증진시키는 기로 변형될 수 있거나; 또는 폴리펩티드는 안정성 또는 생체내 반감기를 증가시키기 위해 화학적으로 글리코실화되거나 또는 달리 변형될 수 있음). 폴리펩티드 변형은 또 다른 구조 예컨대 시클릭 화합물 또는 다른 분자의 폴리펩티드에 대한 부착을 포함할 수 있고, 또한 1개 이상의 아미노산을 변경된 배위 (즉, R 또는 S; 또는, L 또는 D)로 함유하는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 펩티드는 PD-L1에 특이적으로 결합하도록 변형된 피브로넥틴의 제10 유형 III 도메인으로부터 유래된 단백질이고, 본원에서 "항-PD-L1 애드넥틴" 또는 "PD-L1 애드넥틴"으로 지칭된다.

[0101] 본원에 사용된 "폴리펩티드 쇄"는 각각의 그의 도메인이 비-공유 상호작용 또는 디술피드 결합과는 대조적으로 펩티드 결합(들)에 의해 다른 도메인(들)에 연결된 폴리펩티드를 지칭한다.

[0102] "단리된" 폴리펩티드는 그의 자연 환경의 성분으로부터 확인 및 분리 및/또는 회수된 것이다. 그의 자연 환경의 오염 성분은 폴리펩티드에 대한 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 폴리펩티드는 (1) 로우리 방법에 의한 결정시 폴리펩티드의 95 중량% 초과, 가장 바람직하게는 99 중량% 초과까지, (2) 스피닝 컵 서열분석기를 사용하여 적어도 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 잔기를 수득하기에 충분한 정도까지, 또는 (3) 쿠마시 블루, 또는 바람직하게는, 은 염색을 사용하여 환원 또는 비환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의해 균질할 때까지 정제될 것이다. 단리된 폴리펩티드는 폴리펩티드의 자연 환경의 적어도 1종의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문에 재조합 세포 내의 계내 폴리펩티드를 포함한다. 그러나, 통상적으로, 단리된 폴리펩티드는 적어도 1회의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0103] 본원에 사용된 ^{10}Fn3 도메인의 "영역"은 인간 ^{10}Fn3 도메인의 루프 (AB, BC, CD, DE, EF 및 FG), β-가닥 (A, B, C, D, E, F 및 G), N-말단 (서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 1-7에 상응함), 또는 C-말단 (서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 93-94에 상응함)을 지칭한다.

[0104] "스캐폴드 영역"은 인간 ^{10}Fn3 도메인의 임의의 비-루프 영역을 지칭한다. 스캐폴드 영역은 A, B, C, D, E, F 및 G β-가닥 뿐만 아니라 N-말단 영역 (서열식별번호: 1의 잔기 1-7에 상응하는 아미노산) 및 C-말단 영역 (서열식별번호: 1의 잔기 93-94에 상응하고 임의로 인간 피브로넥틴의 Fn3 도메인의 제10 및 제11 반복부 사이의 천연 링커를 구성하는 7개의 아미노산을 포함하는 아미노산)을 포함한다.

[0105] 본원에서 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우에 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하며, 서열 동일성의 일부로서 어떠한 보존적 치환도 고려하지 않은 후에, 선택된 서열 내의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기 백분율로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 목적의 정렬은 예를 들어 공중 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 또는 메갈라인 (DNASTAR™) 소프트웨어를 사용하여, 관련 기술분야의 기술 내의 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 정렬을 측정하기에 적절한 파라미터를 용이하게 결정할 수 있으며, 이는 비교하고자 하는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함한다.

예를 들어, 주어진 아미노산 서열 B에의, 그와의, 또는 그에 대한 주어진 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성 (대안적으로 주어진 아미노산 서열 B에의, 그와의, 또는 그에 대한 특정의 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 포함하는 주어진 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)은 다음과 같이 계산한다: 100 x X/Y의 분율, 여기서 X는 A 및 B의 프로그램 정렬 시 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일한 매치로 스코어링된 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B의 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우에, B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성이 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동일하지 않을 것임을 인식할 것이다.

[0106] 본원에 사용된 용어 "애드넥틴 결합 부위"는 특정한 애드넥틴과 상호 작용하거나 이에 결합하는 단백질 (예를 들어, PD-L1)의 부위 또는 부분을 지칭한다. 애드넥틴 결합 부위는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병렬된 인접 아미노산 또는 비인접 아미노산으로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산에 의해 형성된 애드넥틴 결합 부위는 전형적으로 변성 용매에 대한 노출 시 유지되는 반면에, 3차 폴딩에 의해 형성된 애드넥틴 결합 부위는 전형적으로 변성 용매의 처리 시 손실된다.

[0107] 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴에 대한 애드넥틴 결합 부위는 프로테아제 맵핑 및 돌연변이 분석을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항체의 에피토프 맵핑에 전형적으로 사용되는 표준 기술의 적용에 의해 결정될 수 있다. 대안적으로, 애드넥틴 결합 부위는 동일한 폴리펩티드, 예를 들어 PD-L1에 결합하는 참조 애드넥틴 또는 항체를 사용하는 경쟁 검정에 의해 결정될 수 있다 (하기 섹션 "상호-경쟁 애드넥틴 및/또는 동일한 애드넥틴 결합 부위에 결합하는 애드넥틴"에 추가로 기재된 바와 같음). 시험 애드넥틴 및 참조 분자 (예를 들어, 또 다른 애드넥틴 또는 항체)가 경쟁하는 경우에, 이들은 동일한 애드넥틴 결합 부위에 결합하거나 또는 하나의 분자의 결합이 다른 것을 방해하도록 충분히 근접한 애드넥틴 결합 부위에 결합한다.

[0108] PD-L1에 결합하는 애드넥틴의 문맥에서 본원에서 상호교환가능하게 사용된 용어 "특이적으로 결합한다", "특이적 결합", "선택적 결합", 및 "선택적으로 결합한다"는 애드넥틴이 PD-L1에 대한 친화도를 나타내지만, 관련 기술분야에서 이용가능한 기술, 예컨대, 비제한적으로 스캐차드 분석 및/또는 경쟁적 결합 검정 (예를 들어, 경쟁 ELISA, 비아코어(BIACORE) 검정)에 의해 측정 시 상이한 폴리펩티드에는 유의하게 결합하지 않는 (예를 들어, 약 10% 미만으로 결합하는) 것을 지칭한다. 상기 용어는 또한, 예를 들어 본원에 기재된 애드넥틴의 결합 도메인이 PD-L1에 특이적인 경우에 적용가능하다.

[0109] PD-L1에 결합하는 애드넥틴의 문맥에서 본원에 사용된 용어 "우선적으로 결합한다"는 본원에 기재된 애드넥틴이 관련 기술분야에서 이용가능한 기술, 예컨대 비제한적으로 스캐차드 분석 및/또는 경쟁적 결합 검정 (예를 들어, 경쟁 ELISA, 비아코어 검정)에 의해 측정 시 상이한 폴리펩티드에 결합하는 경우보다 적어도 약 20% 초과로 PD-L1에 결합하는 상황을 지칭한다.

[0110] 애드넥틴의 문맥에서 본원에 사용된 용어 "교차-반응성"은 애드넥틴이 동일한 또는 매우 유사한 애드넥틴 결합 부위를 갖는 1개 초과의 별개의 단백질에 결합하는 것을 지칭한다.

[0111] PD-L1에 결합하는 애드넥틴의 문맥에서 본원에 사용된 용어 "K_D"는 표면 플라즈몬 공명 검정 또는 세포 결합 검정을 사용하여 측정 시, 특정한 애드넥틴-단백질 (예를 들어, PD-L1) 상호작용의 해리 평형 상수 또는 단백질 (예를 들어, PD-L1)에 대한 애드넥틴의 친화도를 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 "목적하는 K_D"는 고려되는 목적에 충분한 애드넥틴의 K_D를 지칭한다. 예를 들어, 목적하는 K_D는 시험관내 검정, 예를 들어 세포-기반 루시페라제 검정에서 기능적 효과를 도출하는데 요구되는 애드넥틴의 K_D를 지칭할 수 있다.

[0112] 단백질에 결합하는 애드넥틴의 문맥에서 본원에 사용된 용어 "k_a"는 애드넥틴/단백질 복합체 내로의 애드넥틴의 회합에 대한 회합률 상수를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0113] 단백질에 결합하는 애드넥틴의 문맥에서 본원에 사용된 용어 "k_d"는 애드넥틴/단백질 복합체로부터의 애드넥틴의 해리에 대한 해리율 상수를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0114] 애드넥틴의 문맥에서 본원에 사용된 용어 "IC_{50}"은 시험관내 또는 생체내 검정에서 최대 억제 반응의 50%인 수준까지, 즉 최대 억제 반응과 비처리 반응 사이의 절반으로 반응을 억제하는 애드넥틴의 농도를 지칭한다.

[0115] 용어 "PK"는 "약동학적"에 대한 두문자어이고, 예로서 대상체에 의한 흡수, 분포, 대사 및 제거를 포함한 화합물의 특성을 포괄한다. 본원에 사용된 "PK 조정 단백질" 또는 "PK 모이어티"는 생물학적 활성 분자에 융합되거나 그와 함께 투여되는 경우에 생물학적 활성 분자의 약동학적 특성에 영향을 미치는 임의의 단백질, 펩티드 또

는 모이어티를 지칭한다. PK 조정 단백질 또는 PK 모이어티의 예는 PEG, 인간 혈청 알부민 (HSA) 결합제 (미국 공개 번호 2005/0287153 및 2007/0003549, PCT 공개 번호 WO 2009/083804 및 WO 2009/133208에 개시된 바와 같음), 인간 혈청 알부민 및 그의 변이체, 트랜스페린 및 그의 변이체, Fc 또는 Fc 단편 및 그의 변이체, 및 당 (예를 들어, 시알산)을 포함한다.

[0116] 단백질 또는 화합물의 "혈청 반감기"는, 예를 들어 서열 또는 화합물의 분해 및/또는 천연 메카니즘에 의한 서열 또는 화합물의 클리어런스 또는 격리로 인해, 생체내에서 폴리펩티드의 혈청 농도가 50% 감소하는데 소요되는 시간이다. 반감기는 그 자체로 공지된 임의의 방식으로, 예컨대 약동학적 분석에 의해 결정될 수 있다. 적합한 기술은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 예를 들어 일반적으로 적합한 용량의 본원에 기재된 아미노산 서열 또는 화합물을 대상체에게 적합하게 투여하는 단계; 대상체로부터 규칙적 간격으로 혈액 샘플 또는 다른 샘플을 수집하는 단계; 상기 혈액 샘플 내의 본원에 기재된 아미노산 서열 또는 화합물의 수준 또는 농도를 결정하는 단계; 및 이렇게 수득된 데이터(의 플롯)으로부터, 본원에 기재된 아미노산 서열 또는 화합물의 수준 또는 농도가 투여 시의 초기 수준과 비교 시 50% 감소할 때까지의 시간을 계산하는 단계를 수반할 수 있다. 예를 들어, 표준 핸드북, 예컨대 문헌 [Kenneth, A. et al., Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists and in Peters et al., Pharmacokinete Analysis: A Practical Approach (1996)]을 참조한다. 또한 문헌 [Gibaldi, M. et al., Pharmacokinetics, 2nd Rev. Edition, Marcel Dekker (1982)]을 참조한다.

[0117] 반감기는 $t_{1/2}$-알파, $t_{1/2}$-베타, HL_람다_z와 같은 파라미터, 및 곡선하 면적 (AUC)을 사용하여 표현될 수 있다. 본 명세서에서, "반감기의 증가"는 이들 파라미터 중 어느 하나, 이들 파라미터 중 임의의 2개, 이들 파라미터 중 임의의 3개 또는 이들 파라미터 모든 4개에서의 증가를 지칭한다. "반감기의 증가"는 특히 $t_{1/2}$-알파 및/또는 AUC 또는 둘 다에서의 증가의 존재 또는 부재 하의 $t_{1/2}$-베타, 및/또는 HL_람다_z에서의 증가를 지칭한다.

[0118] 용어 "검출가능한"은 배경 신호를 초과하는 신호를 검출하는 능력을 지칭한다. 용어 "검출가능한 신호"는 비-침습성 영상화 기술 예컨대, 비제한적으로 양전자 방출 단층촬영 (PET)으로부터 유래된 신호이다. 검출가능한 신호는 대상체에서 생성될 수 있는 다른 배경 신호로부터 검출가능하고 구별가능하다. 다시 말해서, 검출가능한 신호와 배경 사이에 측정가능하고 통계적으로 유의한 차이가 존재한다 (예를 들어 통계적으로 유의한 차이는 검출가능한 신호와 배경 사이를 구별하는데 충분한 차이, 예컨대 검출가능한 신호와 배경 사이의 약 0.1%, 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 또는 40% 또는 그 초과의 차이임). 표준 및/또는 보정 곡선은 검출가능한 신호 및/또는 배경의 상대 강도를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0119] 본원에 기재된 영상화제를 포함하는 조성물의 "검출가능한 유효량"은 임상 용도에 이용가능한 장비를 사용하여 허용되는 영상을 산출하는데 충분한 양으로서 정의된다. 본원에 제공된 영상화제의 검출가능한 유효량은 1회 초과의 주사로 투여될 수 있다. 검출가능한 유효량은 개체의 감수성의 정도, 개체의 연령, 성별, 및 체중, 개체의 특이 반응 등과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 영상화 조성물의 검출가능한 유효량은 또한 사용된 기기 및 방법론에 따라 달라질 수 있다. 이러한 인자의 최적화는 관련 기술분야의 기술의 수준 내에 있다. 특정 실시양태에서, PD-L1 영상화제, 예를 들어, 본원에 기재된 것은 2종 이상, 예를 들어, 3, 4, 5종 또는 그 초과의 감별 인자 (즉, 배경 신호에 대해 특이적인 신호)를 제공한다.

[0120] 용어 "생물직교 화학"은 천연 생화학적 과정을 방해하지 않으면서 살아있는 시스템 내부에서 일어날 수 있는 임의의 화학 반응을 지칭한다. 용어는 물 중, 또는 물의 존재 하에 생리학적 pH에서 시험관내에서 일어나는 화학 반응인 화학 반응을 포함한다. 생물직교로 간주되기 위해, 반응은 선택적이고, 출발 화합물에서 발견되는 다른 관능기와의 부반응은 피한다. 게다가, 반응 파트너 사이에 생성된 공유 결합은 강해야 하고, 생물학적 반응에 대해 화학적으로 불활성이어야 하고, 목적하는 분자의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않아야 한다.

[0121] 용어 "클릭 화학"은 신규 화합물 및 조합 라이브러리의 신속한 합성을 위한 일련의 신뢰가능하고 선택적인 생물직교 반응을 지칭한다. 클릭 반응의 특성은 생리학적 조건 하에 안정한 화합물을 생성하기 위해 모듈성, 넓은 범위, 높은 수율, 입체특이성 및 단순한 생성물 단리 (비-크로마토그래피 방법에 의한 불활성 부산물로부터의 분리)를 포함한다. 방사화학 및 방사제약에서, 클릭 화학은 선택적 및 모듈 빌딩 블록을 사용하고, 촉매의 부재 하에 화학선택적 라이게이션이 생물학적으로 관련된 화합물을 방사성표지할 수 있게 하는 일련의 표지화 반응에 대한 일반적인 용어이다. "클릭 반응"은 구리에 의할 수 있거나, 또는 구리-무함유 클릭 반응일 수 있다.

[0122] 용어 "보결분자단" 또는 "이관능성 표지제"는 펩티드 또는 단백질에 연결될 수 있는 방사성핵종 (예를 들어,

^{18}F)을 함유하는 유기 소분자를 지칭한다.

[0123] 방사성제약 화학과 관련하여 본원에 사용된 용어 "킬레이터 리간드"는 방사성표지된 보결분자단을 생물학적으로 활성인 표적화 분자 (예를 들어, 펩티드 또는 단백질)에 공유 연결하는 이관능성 킬레이터 또는 접합 (BFC) 모이어티를 지칭하고, 이는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. BFC는 관능기 예컨대 아미드 커플링을 위해 카르복실산 또는 활성화된 에스테르, 티오우레아 커플링을 위해 이소티오시아네이트 및 티올 커플링을 위해 말레이미드를 이용한다.

[0124] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "개체," "대상체," 및 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물 (비영장류 및 영장류 포함), 예를 들어, 인간을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 PD-L1의 감소된 수준 또는 감소된 생물활성으로부터의 이익을 얻을 질환 또는 장애 또는 상태를 갖고 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 PD-L1의 감소된 수준 또는 PD-L1의 감소된 생물활성으로부터의 이익을 얻을 장애, 질환 또는 상태가 발생할 위험이 있다.

[0125] "암"은 신체 내에서 비정상 세포의 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 광범위한 군을 지칭한다. 조절되지 않는 세포 분열 및 성장은 분열 및 성장으로 인해 이웃 조직을 침습하는 악성 종양의 형성을 야기하고, 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이될 수 있다.

[0126] "면역 반응"은 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 기타 비정상 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에 정상 인간 세포 또는 조직을 선택적으로 표적화하고/거나, 이에 결합하고/거나, 이에 대해 손상을 입히고/거나, 이를 파괴시키고/거나, 이를 척추동물의 신체로부터 제거시키는, 면역계 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 킬러 (NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 및 호중구), 및 이들 세포 중 임의의 것 또는 간에 의해 생산된 가용성 거대분자 (Ab, 시토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭한다.

[0127] "면역조절제"는 면역 반응을 조절하는 물질, 작용제, 신호전달 경로 또는 그의 성분을 지칭한다. 면역 반응을 "조절하는", "변형하는" 또는 "조정하는" 것은 면역계의 세포 또는 이러한 세포의 활성에 있어서의 임의의 변경을 지칭한다. 이러한 조절은 다양한 세포 유형의 수에 있어서의 증가 또는 감소, 이들 세포의 활성에 있어서의 증가 또는 감소, 또는 면역계 내에서 일어날 수 있는 임의의 다른 변화에 의해 나타날 수 있는 면역계의 자극 또는 억제를 포함한다. 억제 및 자극 면역조절제 둘 다가 확인된 바 있고, 이들 중 일부는 암 미세환경에서 증진된 기능을 가질 수 있다.

[0128] 용어 "면역요법"은 면역 반응을 유도하거나, 증진시키거나, 억제하거나 또는 달리 변형하는 것을 포함하는 방법에 의해, 질환을 앓고 있거나, 이러한 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 이러한 질환의 재발로 인해 고통받을 위험이 있는 대상체의 치료를 지칭한다.

[0129] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 개시, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전시키거나, 완화시키거나, 호전시키거나, 억제하거나, 느리게 하거나 또는 방지하는 것을 목적으로 하는 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 시술 또는 과정, 또는 활성제의 투여를 지칭한다.

[0130] 항-PD-L1 애드넥틴의 문맥에서 본원에 사용된 "투여" 또는 "투여하는"은 본원에 기재된 PD-L1 애드넥틴 또는 PD-L1 애드넥틴-기반 프로브 또는 표지된 프로브 ("영상화제"로도 언급됨)를 대상체에 도입하는 것을 지칭한다. 임의의 투여 경로가 적합하고, 예컨대 신체 구획 내로의 정맥내, 경구, 국소, 피하, 복막, 동맥내, 흡입, 질, 직장, 비강, 뇌척수액으로의 도입, 또는 점적주입이 사용될 수 있다.

[0131] 용어 "치료 유효량"은 대상체에게 치료 이익을 부여하는데 필요한 작용제의 적어도 최소 용량이되, 독성 용량 미만을 지칭한다.

[0132] 본원에 사용된 "유효량"은 적어도 목적하는 결과를 달성하는데 필요한 투여량에서 그러한 기간 동안 유효한 양을 지칭한다.

[0133] 본원에 사용된 "충분량"은 목적하는 결과를 달성하는데 충분한 양을 지칭한다.

[0134] 본원에 사용된 "양전자 방출 단층촬영" 또는 "PET"는 신체 내 추적자 위치의 3차원 영상을 생성하는 비-침습성, 핵 의학 기술을 지칭한다. 방법은 생물학적 활성 분자 상에 신체 내로 도입된 양전자-방출 방사성핵종 (추적자)에 의해 간접적으로 방출된 감마선의 쌍을 검출한다. PET 영상화 도구는 광범위한 용도를 갖고 전임상적 및 임상적 둘 다로 약물 개발을 돕는다. 예시적인 적용은 표적의 생체내 포화의 직접 가시화; 정상 조직에

서의 흡수를 모니터링하여 독성 또는 환자 대 환자 변동을 예측하는 것; 이환 조직; 종양 전이를 정량화하는 것; 및 시간 경과에 따른 약물 효능, 또는 시간 경과에 따른 저항성을 모니터링하는 것을 포함한다.

[0135] 개관

[0136] 인간 PD-L1에 결합하고, 이종 분자(들), 예컨대 방사성표지에 커플링될 수 있는 폴리펩티드가 본원에 제공된다. 이러한 폴리펩티드는, 예를 들어, 진단 검정을 위해 샘플 또는 조직 (예를 들어, 조직, 예컨대 선택적으로 PD-L1을 발현하는 암 조직)에서 PD-L1을 검출하는데 유용하다.

[0137] 본 발명은 환자의 PD-L1 발현의 전신 가시화를 가능하게 하는 비-침습성 임상 영상화제의 개발을 기반으로 한다. 특정 실시양태에서, 환자의 전신의 하루 "가상 생검"을 수행하여 PD-L1 발현 수준을 모니터링하고 국재화한다. 본원에 기재된 PD-L1 영상화제는 하루의 높은 콘트라스트 전신 가상 생검을 제공하는데 사용될 수 있다.

[0138] I. 피브로넥틴-기반 스캐폴드

[0139] Fn3은 피브로넥틴의 유형 III 도메인을 지칭한다. Fn3 도메인은 소형이며, 단량체이고, 가용성이며, 안정하다. 이것은 디술피드 결합이 결여되어 있고, 따라서 환원 조건 하에 안정하다. Fn3의 전체 구조는 이뮤노글로불린 폴드와 유사하다. Fn3 도메인은 N-말단으로부터 C-말단의 순서로 베타 또는 베타-유사 가닥 A; 루프 AB; 베타 또는 베타-유사 가닥 B; 루프 BC; 베타 또는 베타-유사 가닥 C; 루프 CD; 베타 또는 베타-유사 가닥 D; 루프 DE; 베타 또는 베타-유사 가닥 E; 루프 EF; 베타 또는 베타-유사 가닥 F; 루프 FG; 및 베타 또는 베타-유사 가닥 G를 포함한다. 7개의 역평행 β-가닥은 안정한 코어를 형성하는 2개의 베타 시트로서 배열되고, 이 동안 베타 또는 베타-유사 가닥을 연결하는 루프로 구성된 2개의 "면"이 생성된다. 루프 AB, CD, 및 EF는 1개의 면 ("사우스 폴")에 위치하고, 루프 BC, DE, 및 FG는 대향하는 면 ("노스 폴")에 위치한다. 인간 피브로넥틴에는 적어도 15종의 상이한 Fn3 모듈이 존재하고, 모듈 사이의 서열 상동성은 낮지만, 이들 모두는 3차 구조에서 높은 유사성을 공유한다.

[0140] 용매 접근가능한 루프 중 1개 이상이 무작위화되거나 돌연변이된 Fn3 도메인을 포함하는 항-PD-L1 애드넥틴이 본원에 기재된다. 특정 실시양태에서, Fn3 도메인은 인간 피브로넥틴 유형 III 도메인의 야생형 제10 모듈로부터 유래된 Fn3 도메인 (^{10}Fn3)이다:

[0141] VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAVTGRGDSPASSKPISINYRT (서열식별번호: 1) (94개의 아미노산; AB, CD, 및 EF 루프는 밑줄표시됨; 코어 ^{10}Fn3 도메인은 아미노산 9 ("E")에서 시작하여 아미노산 94 ("T")로 끝나고, 86개의 아미노산 폴리펩티드에 상응함). 코어 야생형 인간 ^{10}Fn3 도메인은 서열식별번호: 2에 제시된다.

[0142] 특정 실시양태에서, ^{10}Fn3의 비-리간드 결합 서열, 즉 "^{10}Fn3 스캐폴드"는 ^{10}Fn3이 리간드 결합 기능 및/또는 구조적 안정성을 보유하는 한 변경될 수 있다. 다양한 돌연변이체 ^{10}Fn3 스캐폴드가 보고되어 있다. 한 측면에서, Asp 7, Glu 9, 및 Asp 23 중 1개 이상은 또 다른 아미노산, 예컨대, 예를 들어, 비-음으로 하전된 아미노산 잔기 (예를 들어, Asn, Lys 등)로 대체된다. 유익하거나 중성인 ^{10}Fn3 스캐폴드에서의 다양한 추가의 변경이 개시되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Batori et al., Protein Eng., 15(12):1015-1020 (December 2002); Koide et al., Biochemistry, 40(34):10326-10333 (Aug. 28, 2001)]을 참조한다.

[0143] 변이체 및 야생형 ^{10}Fn3 단백질 둘 다는 동일한 구조, 즉 A 내지 G로 지정된 7개의 베타-가닥 도메인 서열 및 7개의 베타-가닥 도메인 서열을 연결하는 6개의 루프 영역 (AB 루프, BC 루프, CD 루프, DE 루프, EF 루프, 및 FG 루프)을 특징으로 한다. N- 및 C-말단에 가장 근접하여 위치하는 베타 가닥은 용액 내에서 베타-유사 입체 형태를 채택할 수 있다. 서열식별번호: 1에서, AB 루프는 잔기 14-17에 상응하고, BC 루프는 잔기 23-31에 상응하고, CD 루프는 잔기 37-47에 상응하고, DE 루프는 잔기 51-56에 상응하고, EF 루프는 잔기 63-67에 상응하고, FG 루프는 잔기 76-87에 상응한다.

[0144] 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 1에 제시된 인간 ^{10}Fn3 도메인, 또는 서열식별번호: 2에 제시된 바와 같은, 그의 코어 서열과 적어도 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90% 동일한 ^{10}Fn3 폴리펩티드이다. 가변성의 대부분은 일반적으로 루프 중 1개 이상 또는 베타 가닥 또는

N- 또는 C-말단 영역 중 1개 이상에서 발생할 것이다. ^{10}Fn3 폴리펩티드의 각각의 베타 또는 베타-유사 가닥은 이러한 변이가 생리학적 조건에서 폴리펩티드의 안정성을 파괴하지 않는 한, 서열식별번호: 1 또는 2의 상응하는 베타 또는 베타-유사 가닥의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다.

[0145] 특정 실시양태에서, 본 발명은 제10 피브로넥틴 유형 III (^{10}Fn3) 도메인을 포함하며, 여기서 ^{10}Fn3 도메인은 루프 AB; 루프 BC; 루프 CD; 루프 DE; 루프 EF; 및 루프 FG를 포함하고, 인간 ^{10}Fn3 도메인의 상응하는 루프의 서열에 비해 변경된 아미노산 서열을 갖는 루프 BC, DE 및 FG로부터 선택된 적어도 1개의 루프를 갖는, 항-인간 PD-L1 애드넥틴을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 1 또는 2의 비-루프 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 ^{10}Fn3 도메인을 포함하며, 여기서 BC, DE, 및 FG로부터 선택된 적어도 1개의 루프가 변경된다. 특정 실시양태에서, BC 및 FG 루프가 변경되고, 특정 실시양태에서, BC 및 DE 루프가 변경되고, 특정 실시양태에서, DE 및 FG 루프가 변경되고, 특정 실시양태에서, BC, DE, 및 FG 루프가 변경되며, 즉 ^{10}Fn3 도메인은 비-자연 발생 루프를 포함한다. 특정 실시양태에서, AB, CD 및/또는 EF 루프가 변경된다. "변경된"이란 주형 서열 (상응하는 인간 피브로넥틴 도메인)에 비해 1개 이상의 아미노산 서열 변경을 의미하고, 아미노산 부가, 결실, 치환 또는 그의 조합을 포함한다. 아미노산 서열의 변경은 일반적으로 서열을 코딩하는 핵산의 의도적, 맹목적, 또는 자발적 서열 변이를 통해 달성될 수 있고, 임의의 기술, 예를 들어, PCR, 오류-유발 PCR, 또는 화학적 DNA 합성에 의해 일어날 수 있다.

[0146] 특정 실시양태에서, BC, DE, 및 FG로부터 선택된 1개 이상의 루프는 상응하는 인간 피브로넥틴 루프에 비해 길이가 연장되거나 단축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 루프의 길이는 2-25개의 아미노산만큼 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 루프의 길이는 1-11개의 아미노산만큼 감소될 수 있다. 따라서, 항원 결합을 최적화하기 위해, ^{10}Fn3의 루프의 길이는 항원 결합 시 최대의 가능한 가요성 및 친화도를 수득하기 위해 길이 뿐만 아니라 서열에서 변경될 수 있다.

[0147] 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 1 또는 2의 비-루프 영역과 적어도 80, 85, 90, 95, 98, 99, 또는 100% 동일한 비-루프 영역의 아미노산 서열을 포함하는 Fn3 도메인을 포함하며, 여기서 BC, DE, 및 FG로부터 선택된 적어도 1개의 루프가 변경된다. 일부 실시양태에서, 변경된 BC 루프는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 최대 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산 결실, 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 삽입, 또는 그의 조합을 갖는다.

[0148] 일부 실시양태에서, 인테그린-결합 모티프 "아르기닌-글리신-아스파르트산" (RGD) (서열식별번호: 1의 아미노산 78-80)의 1개 이상의 잔기는 인테그린 결합을 파괴하기 위해 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 폴리펩티드의 FG 루프는 RGD 인테그린 결합 부위를 함유하지 않는다. 한 실시양태에서, RGD 서열은 극성 아미노산-중성 아미노산-산성 아미노산 서열에 의해 대체된다 (N-말단에서 C-말단 방향으로). 일부 실시양태에서, RGD 서열은 SGE로 대체된다. 한 실시양태에서, RGD 서열은 RGE로 대체된다.

[0149] 특정 실시양태에서, 피브로넥틴 기반 스캐폴드 단백질은 일반적으로 하기 서열로 정의되는 ^{10}Fn3 도메인을 포함한다:

EVVAA$(Z)_a$**LLISW**$(Z)_x$**YRITY**$(Z)_b$**FTV**$(Z)_y$**ATISGL**$(Z)_c$**YTITVYA**$(Z)_z$**ISINYRT** (SEQ ID

[0150] NO: 3)

[0151] 여기서 AB 루프는 $(Z)_a$에 의해 나타내어지고, CD 루프는 $(Z)_b$에 의해 나타내어지고, EF 루프는 $(Z)_c$에 의해 나타내어지고, BC 루프는 $(Z)_x$에 의해 나타내어지고, DE 루프는 $(Z)_y$에 의해 나타내어지고, FG 루프는 $(Z)_z$에 의해 나타내어진다. Z는 임의의 아미노산을 나타내며, Z 다음의 첨자는 정수인 아미노산의 수를 나타낸다. 특히, a는 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3, 또는 1-2개의 아미노산 중 임의의 것일 수 있고; b, c, x, y 및 z는 각각 독립적으로 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, 또는 6-7개의 아미노산 중 임의의 것일 수 있다. 베타 가닥의 서열은 서열식별번호: 1 또는 2에 제시된 상응하는 아미노산에 비해 모든 7개 스캐폴드 영역에 걸쳐 0 내지 10, 0 내지 8, 0 내지 6, 0 내지 5, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 또는 0 내지 1개의 치환, 결실 또는 부가 중 임의의 것을 가질 수 있다.

특정 실시양태에서, 베타 가닥의 서열은 서열식별번호: 1 또는 2에 제시된 상응하는 아미노산에 비해 모든 7개 스캐폴드 영역에 걸쳐 0 내지 10, 0 내지 8, 0 내지 6, 0 내지 5, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 또는 0 내지 1개의 보존적 치환 중 임의의 것을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 코어 아미노산 잔기는 고정되고, 임의의 치환, 보존적 치환, 결실 또는 부가는 코어 아미노산 잔기 이외의 다른 잔기에서 발생한다.

[0152] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 ^{10}Fn3 스캐폴드를 기반으로 하고, 일반적으로 하기 서열에 의해 정의된다:

EVVAATPTSLLISW$(Z)_x$YRITYGETGGNSPVQEFTV$(Z)_y$ATISGLKPGVDYTITVYA$(Z)_z$

[0153] ISINYRT (SEQ ID NO: 4).

[0154] 여기서 BC 루프는 $(Z)_x$에 의해 나타내어지고, DE 루프는 $(Z)_y$에 의해 나타내어지고, FG 루프는 $(Z)_z$에 의해 나타내어진다. Z는 임의의 아미노산을 나타내며, Z 다음의 첨자는 정수인 아미노산의 수를 나타낸다. 특히, x, y 및 z는 각각 독립적으로 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, 또는 6-7개의 아미노산 중 임의의 것일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, x는 11개 아미노산이고, y는 6개 아미노산이고, z는 12개 아미노산이다. 베타 가닥의 서열은 서열식별번호: 1 또는 2에 제시된 상응하는 아미노산에 비해 모든 7개 스캐폴드 영역에 걸쳐 0 내지 10, 0 내지 8, 0 내지 6, 0 내지 5, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 또는 0 내지 1개의 치환, 결실 또는 부가 중 임의의 것을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 베타 가닥의 서열은 서열식별번호: 1 또는 2에 제시된 상응하는 아미노산에 비해 모든 7개 스캐폴드 영역에 걸쳐 0 내지 10, 0 내지 8, 0 내지 6, 0 내지 5, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 또는 0 내지 1개의 보존적 치환 중 임의의 것을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 코어 아미노산 잔기, 예를 들어 1개 이상의 루프의 외부는 고정되고, 임의의 치환, 보존적 치환, 결실 또는 부가는 코어 아미노산 잔기 이외의 다른 잔기에서 발생한다.

[0155] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 바와 같은 서열을 포함할 수 있고, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE, 및 FG 루프 중 적어도 1개가 변경된다. 상기 기재된 바와 같이, 서열식별번호: 1의 잔기 23-31, 51-56, 및 76-87에 상응하는 아미노산 잔기는 각각 BC, DE, 및 FG 루프를 정의한다. 그러나, 루프 영역 내의 모든 잔기가 목적하는 표적 (예를 들어, PD-L1)에 대한 강한 친화도를 갖는 ^{10}Fn3 결합제를 달성하기 위해 변형될 필요는 없다는 것을 이해하여야 한다.

[0156] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 21, 22, 및 23에 제시된 BC, DE 또는 FG 루프 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0157] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 21, 22 및 23의 아미노산 서열을 갖는 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0158] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 36, 37 및 38에 제시된 BC, DE 또는 FG 루프 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0159] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 36, 37 및 38의 아미노산 서열을 갖는 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0160] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 51, 52 및 53에 제시된 BC, DE 또는 FG 루프 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0161] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각

$(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 51, 52 및 53의 아미노산 서열을 갖는 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0162] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 66, 67 및 68에 제시된 BC, DE 또는 FG 루프 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0163] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 66, 67 및 68의 아미노산 서열을 갖는 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0164] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 BC, DE 또는 FG 루프 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0165] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 6, 7 및 8의 아미노산 서열을 갖는 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0166] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 81, 82 및 83에 제시된 BC, DE 또는 FG 루프 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0167] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 81, 82 및 83의 아미노산 서열을 갖는 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0168] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 97, 98 및 99에 제시된 BC, DE 또는 FG 루프 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 서열식별번호: 97, 98, 및 99의 아미노산 서열을 갖는 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0169] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 서열을 포함하며, 여기서 각각 $(Z)_x$, $(Z)_y$, 및 $(Z)_z$에 의해 나타내어진 바와 같은 BC, DE 및 FG 루프는 각각 서열식별번호: 113, 114, 및 115; 각각 서열식별번호: 124, 125 및 126; 각각 서열식별번호: 135, 136 및 137; 각각 서열식별번호: 146, 147 및 148; 각각 서열식별번호: 157, 158 및 159; 각각 서열식별번호: 168, 169 및 170; 각각 서열식별번호: 179, 180 및 181; 각각 서열식별번호: 190, 191 및 192; 각각 서열식별번호: 201, 202 및 203; 각각 서열식별번호: 212, 213 및 214; 각각 서열식별번호: 223, 224 및 225; 각각 서열식별번호: 234, 235 및 236; 각각 서열식별번호: 245, 246 및 247; 각각 서열식별번호: 256, 257 및 258; 각각 서열식별번호: 267, 268 및 269; 각각 서열식별번호: 278, 279 및 280; 각각 서열식별번호: 289, 290 및 291; 각각 서열식별번호: 300, 301 및 302; 각각 서열식별번호: 311, 312 및 313; 각각 서열식별번호: 322, 323 및 324; 각각 서열식별번호: 333, 334 및 335; 각각 서열식별번호: 344, 345 및 346; 각각 서열식별번호: 355, 356 및 357; 각각 서열식별번호: 366, 367 및 368; 각각 서열식별번호: 377, 378 및 379; 각각 서열식별번호: 388, 389 및 390; 각각 서열식별번호: 399, 400 및 401; 각각 서열식별번호: 410, 411 및 412; 각각 서열식별번호: 421, 422 및 423; 각각 서열식별번호: 432, 433 및 434; 각각 서열식별번호: 443, 444 및 445; 각각 서열식별번호: 454, 455 및 456; 각각 서열식별번호: 465, 466 및 467; 각각 서열식별번호: 476, 477 및 478; 각각 서열식별번호: 487, 488 및 489; 각각 서열식별번호: 498, 499 및 500; 각각 서열식별번호: 509, 510 및 511; 각각 서열식별번호: 520, 521 및 522; 각각 서열식별번호: 531, 530 및 531; 각각 서열식별번호: 542, 543 및 544; 각각 서열식별번호: 553,

554 및 555; 또는 각각 서열식별번호: 564, 565 및 566의 아미노산 서열을 갖는 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다. 이러한 항-PD-L1 애드넥틴의 스캐폴드 영역은 서열식별번호: 4의 스캐폴드 아미노산 잔기에 비해 0 내지 20, 0 내지 15, 0 내지 10, 0 내지 8, 0 내지 6, 0 내지 5, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 또는 0 내지 1개의 치환, 보존적 치환, 결실 또는 부가 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 이러한 스캐폴드 변형은 항-PD-L1 애드넥틴이 목적하는 K_D로 PD-L1에 결합할 수 있는 한 이루어질 수 있다.

[0170] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴의 BC 루프는 6, 21, 36, 51, 66, 81 및 97로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0171] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴의 DE 루프는 7, 22, 37, 52, 67, 82 및 98로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0172] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴의 FG 루프는 8, 23, 38, 53, 68, 83, 및 99로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0173] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 각각 서열식별번호: 6, 21, 36, 51, 66, 81, 및 97; 7, 22, 37, 52, 67, 82, 및 98; 및 8, 23, 38, 53, 68, 83, 및 99 중 어느 하나와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 BC, DE 및 FG 루프 아미노산 서열을 포함한다.

[0174] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 5, 20, 35, 50, 65, 80, 96, 112, 123, 134, 145, 156, 167, 178, 189, 200, 211, 222, 233, 244, 255, 266, 277, 288, 299, 310, 321, 332, 343, 354, 365, 376, 387, 398, 409, 420, 431, 442, 453, 464, 475, 486, 497, 508, 519, 530, 541, 552 및 563 중 어느 하나와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0175] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 5, 20, 35, 50, 65, 80 또는 96의 비-BC, DE, 및 FG 루프 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0176] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 9-15, 24-30, 39-45, 54-60, 6975, 84-91, 100-107, 116-122, 127-133, 138-144, 150-155, 160-166, 171-177, 182-188, 193-199, 204-210, 215-221, 227-232, 237-243, 248-254, 259-265, 271-276, 291-287, 292-298, 303-309, 314-320, 325-331, 337-342, 347-353, 358-364, 369-375, 380-386, 391-397, 402-408, 413-419, 424-430, 435-441, 446-452, 457-463, 468-474, 479-485, 490-496, 501-507, 512-518, 523-529, 534-540, 545-551, 및 556-562 중 어느 하나와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 서열식별번호: 9-15, 24-30, 39-45, 54-60, 6975, 84-91, 및 100-107 중 어느 하나의 비-BC, DE, 및 FG 루프 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0177] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 각각 서열식별번호: 6, 7, 및 8에 제시된 바와 같은 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0178] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 각각 서열식별번호: 21, 22, 및 23에 제시된 바와 같은 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0179] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 각각 서열식별번호: 36, 37, 및 38에 제시된 바와 같은 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0180] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 각각 서열식별번호: 51, 52, 및 53에 제시된 바와 같은 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0181] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 각각 서열식별번호: 66, 67, 및 68에 제시된 바와 같은 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0182] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 각각 서열식별번호: 81, 82, 및 83에 제시된 바와 같은 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0183] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 각각 서열식별번호: 97, 98, 및 99에 제시된 바와 같은 BC, DE, 및 FG 루프를 포함한다.

[0184] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 BC, DE 및/또는 FG 루프 아미노산 서열 (예를 들어, 각각 서열식별번호: 6, 21, 36, 51, 66, 81, 및 97; 7, 22, 37, 52, 67, 82, 및 98; 및 8, 23, 38, 53, 68, 83, 및 99)은 비-^{10}Fn3 도메인 단백질 스캐폴드에 그라프팅된다. 예를 들어, 1개 이상의 루프 아미노산 서열은 항체 중쇄 또는 경쇄 또는 그의 단편의 1개 이상의 CDR 루프와 교환되거나 또는 그 내로 삽입된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 루프 서열이 교환되거나 삽입된 단백질 도메인은 컨센서스 Fn3 도메인 (미국 센토코르), 안키린 반복 단백질 (몰레큘라 파트너스 아게(Molecular Partners AG), 스위스 취리히), 도메인 항체 (도만티스 리미티드(Domantis, Ltd), 매사추세츠주 캠브리지), 단일 도메인 낙타류 나노바디 (아블링스(Ablynx), 벨기에), 리포칼린 (예를 들어, 안티칼린; 피에리스 프로테오랩 아게(Pieris Proteolab AG), 독일 프라이징), 아비머 (암젠(Amgen), 캘리포니아주), 아피바디 (아피바디 아게(Affibody AG), 스웨덴), 유비퀴틴 (예를 들어, 아필린; 실 프로테인스 게엠베하(Scil Proteins GmbH), 독일 할레), 단백질 에피토프 모방체 (폴리포르 리미티드(Polyphor Ltd), 스위스 알슈빌), 나선형 다발 스캐폴드 (예를 들어, 알파바디; 콤플릭스(Complix), 벨기에), Fyn SH3 도메인 (코바겐 아게(Covagen AG), 스위스) 또는 아트리머 (아나포르, 인크.(Anaphor, Inc.), 캘리포니아주)를 포함한다.

[0185] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 폴리펩티드의 N-말단 및/또는 C-말단 영역의 아미노산 서열은 야생형 인간 ^{10}Fn3 도메인 (서열식별번호: 1 또는 2)의 상응하는 영역의 아미노산 서열에 비해 결실, 치환 또는 삽입에 의해 변형될 수 있다. ^{10}Fn3 도메인은 일반적으로 서열식별번호: 1의 아미노산 번호 1로 시작한다. 그러나, 아미노산 결실을 갖는 도메인도 또한 본 발명에 포괄된다. 또한, 추가의 서열이 서열식별번호: 1 또는 2의 아미노산 서열을 갖는 ^{10}Fn3 도메인의 N- 또는 C-말단에 부가될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, N-말단 연장은 M, MG, 및 G로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진다. 특정 실시양태에서, MG 서열은 서열식별번호: 1에 의해 정의된 ^{10}Fn3의 N-말단에 위치할 수 있다. M은 통상적으로 절단되어 N-말단에 G를 남길 것이다. 게다가, M, G 또는 MG는 또한 표 3에 제시된 임의의 N-말단 연장의 N-말단에 위치할 수 있다.

[0186] 예시적 실시양태에서, 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 또는 1개 아미노산 길이를 갖는 대안적 N-말단 영역이 서열식별번호: 1 또는 2 또는 표 3에 제시된 임의의 애드넥틴의 N-말단 영역에 부가될 수 있다. 예시적인 대안적 N-말단 영역은 (단일 문자 아미노산 코드에 의해 나타내어지는) M, MG, G, MGVSDVPRDL (서열식별번호: 574) 및 GVSDVPRDL (서열식별번호: 575)을 포함한다. 예를 들어, 애드넥틴 코어 서열의 N-말단에 연결될 수 있는 다른 적합한 대안적 N-말단 영역은, 예를 들어, X_nSDVPRDL (서열식별번호: 576), X_nDVPRDL (서열식별번호: 577), X_nVPRDL (서열식별번호: 578), X_nPRDL (서열식별번호: 579) X_nRDL (서열식별번호: 580), X_nDL (서열식별번호: 581), 또는 X_nL을 포함하며, 여기서 n = 0, 1 또는 2 아미노산이고, 여기서 n = 1인 경우에, X는 Met 또는 Gly이고, n = 2인 경우에, X는 Met-Gly이다. Met-Gly 서열이 ^{10}Fn3 도메인의 N-말단에 부가되는 경우에, M은 통상적으로 절단되어 N-말단에 G를 남길 것이다. 일부 실시양태에서, 대안적 N-말단 영역은 아미노산 서열 MASTSG (서열식별번호: 582)를 포함한다.

[0187] 예시적 실시양태에서, 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 또는 1개 아미노산 길이를 갖는 대안적 C-말단 영역이 서열식별번호: 1 또는 2 또는 표 3에 제시된 임의의 애드넥틴의 C-말단 영역에 부가될 수 있다. 대안적 C-말단 영역 서열의 구체적 예는, 예를 들어 EIEK (서열식별번호: 584), EGSGC (서열식별번호: 585), EIEKPCQ (서열식별번호: 586), EIEKPSQ (서열식별번호: 587), EIEKP (서열식별번호: 588), EIEKPS (서열식별번호: 589), 또는 EIEKPC (서열식별번호: 590)를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대안적 C-말단 영역은 EIDK (서열식별번호: 591)를 포함하고, 특정한 실시양태에서, 대안적 C-말단은 EIDKPCQ (서열식별번호: 592) 또는 EIDKPSQ (서열식별번호: 593)이다. 추가의 적합한 대안적 C-말단 영역은 서열식별번호: 594-618에 제시된다.

[0188] 특정 실시양태에서, 애드넥틴은 E 및 D 잔기를 포함하는 C-말단 연장 서열에 연결되고, 8 내지 50, 10 내지 30, 10 내지 20, 5 내지 10, 및 2 내지 4개 아미노산 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 테일 서열은 ED-기반 링커를 포함하고, 여기서 서열은 ED의 탠덤 반복부를 포함한다. 예시적 실시양태에서, 테일 서열은 2-10, 2-7, 2-5, 3-10, 3-7, 3-5, 3, 4 또는 5개 ED 반복부를 포함한다. 특정 실시양태에서, ED-기반 테일 서열은 또한 추가의 아미노산 잔기, 예컨대, 예를 들어 EI, EID, ES, EC, EGS, 및 EGC를 포함할 수 있다. 이러한 서열은, 부분적으로, 공지된 애드넥틴 테일 서열, 예컨대 EIDKPSQ (서열식별번호: 593)를 기반으로 하고, 여기서 잔기 D 및 K는 제거되었다. 예시적 실시양태에서, ED-기반 테일은 ED 반복부 앞에 E, I 또는 E1 잔기를 포함한다.

[0189] 특정 실시양태에서, N- 또는 C-말단 연장 서열은 공지된 링커 서열 (예를 들어, 표 3의 서열식별번호: 629-678)에 의해 항-PD-L1 애드넥틴 서열에 연결된다. 일부 실시양태에서, 서열은 약동학적 모이어티의 부착을 용이하게 하기 위해 ^{10}Fn3 도메인의 C-말단에 위치할 수 있다. 예를 들어, 시스테인 함유 링커 예컨대 GSGC (서열식별번호: 638)는 시스테인 잔기에 대한 부위 지정 PEG화를 용이하게 하기 위해 C-말단에 부가될 수 있다.

[0190] 특정 실시양태에서, C-말단 아미노산 RT (즉, 아미노산 94)에 연결될 수 있는 대안적 C-말단 모이어티는 아미노산 P_mX_n을 포함하며, 여기서 P는 프롤린이고, X는 임의의 아미노산이고, m은 적어도 1인 정수이고, n은 0 또는 적어도 1인 정수이다. 특정 실시양태에서, 대안적 C-말단 모이어티는 아미노산 PC를 포함한다. 특정 실시양태에서, 대안적 C-말단 모이어티는 아미노산 PI, PC, PID, PIE, PIDK (서열식별번호: 605), PIEK (서열식별번호: 606), PIDKP (서열식별번호: 607), PIEKP (서열식별번호: 608), PIDKPS (서열식별번호: 609), PIEKPS (서열식별번호: 610), PIDKPC (서열식별번호: 611), PIEKPC (서열식별번호: 612), PIDKPSQ (서열식별번호: 613), PIEKPSQ (서열식별번호: 614), PIDKPCQ (서열식별번호: 615), PIEKPCQ (서열식별번호: 616), PHHHHHH (서열식별번호: 617), 및 PCHHHHHH (서열식별번호: 618)를 포함한다. 그의 C-말단에 PC를 갖는 예시적인 항-PD-L1 애드넥틴은 실시예 및 표 3에 제공된다.

[0191] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 애드넥틴은 6X his 테일 (서열식별번호: 619)을 갖는다.

[0192] 특정 실시양태에서, 피브로넥틴 기반 스캐폴드 단백질은 대안적 N-말단 영역 서열 및 대안적 C-말단 서열 둘 다, 및 임의로 6X his 테일을 갖는 ^{10}Fn3 도메인을 포함한다.

[0193] II. 항-PD-L1 애드넥틴의 생물학적 특성

[0194] 예를 들어, SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 10 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.1nM 또는 그 미만의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 하기 특성 중 1종 이상을 나타내는 애드넥틴이 본원에 제공된다:

[0195] 1. 예를 들어, 인간 PD-1Fc 단백질 및 인간 PD-L1 양성 세포, 예컨대 L2987 세포를 사용하여, 예를 들어, 유동 세포측정법에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1과 인간 PD-1 사이의 상호작용의 억제;

[0196] 2. 예를 들어, ELISA 검정에서 또는 SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1에 대한 인간 CD80 (B7-1)의 결합의 억제;

[0197] 3. 예를 들어, ELISA 검정에서 또는 SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1에 대한 항-PD-L1 항체 12A4 (예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743에 기재됨)의 결합의 억제; 및

[0198] 4. 혼합 림프구 반응 (MLR)에서 세포 증식을 억제함.

[0199] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 1 nM 이하의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 특성 1-4 중 각각의 1종을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 0.1 nM 이하의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 특성 1-4 중 각각의 1종을 나타낸다.

[0200] 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴 또는 그의 부분 (예를 들어, BC, DE 및 FG 루프)과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 예를 들어, SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 10 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.1nM 또는 그 미만의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 하기 특성 중 1종 이상을 나타내는 애드넥틴이 본원에 제공된다:

[0201] 1. 예를 들어, 인간 PD-1Fc 단백질 및 인간 PD-L1 양성 세포, 예컨대 L2987 세포를 사용하여, 예를 들어, 유동 세포측정법에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1과 인간 PD-1 사이의 상호작용의 억제;

[0202] 2. 예를 들어, ELISA 검정에서 또는 SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1에 대한 인간 CD80 (B7-1)의 결합의 억제;

[0203] 3. 예를 들어, ELISA 검정에서 또는 SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1에 대한 항-PD-L1 항체 12A4의 결합의 억제; 및

[0204] 4. 혼합 림프구 반응 (MLR)에서 세포 증식을 억제함.

[0205] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴 또는 그의 부분 (예를 들어, BC, DE

및 FG 루프)과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 1 nM 이하의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 특성 1-4 중 각각의 1종을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴 또는 그의 부분 (예를 들어, BC, DE 및 FG 루프)과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 0.1 nM 이하의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 특성 1-4 중 각각의 1종을 나타낸다.

[0206] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 본원에 기재된 특정한 항-PD-L1 애드넥틴과 PD-L1에 대한 결합에 대해 경쟁한다 (예를 들어, 교차 경쟁한다). 이러한 경쟁하는 애드넥틴은 표준 PD-L1 결합 검정에서 본원에 기재된 애드넥틴의 PD-L1에 대한 결합을 경쟁적으로 억제하는 그의 능력을 기반으로 하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 재조합 PD-L1 단백질을 플레이트 상에 고정하고, 애드넥틴 중 하나를 형광 표지하고, 표지된 애드넥틴의 결합과 경쟁하는 비-표지된 애드넥틴의 능력을 평가하는 표준 ELISA 검정이 사용될 수 있다.

[0207] 특정 실시양태에서, 경쟁적 ELISA 포맷은 2종의 항-PD-L1 애드넥틴이 PD-L1 상의 애드넥틴 결합 부위에 중첩하여 결합하는지 여부를 결정하기 위해 수행될 수 있다. 하나의 포맷에서, 애드넥틴 #1을 플레이트 상에 코팅한 다음, 차단하고, 세척한다. 이 플레이트에 PD-L1을 단독으로 첨가하거나 또는 포화 농도의 애드넥틴 #2와 함께 사전-인큐베이션한 PD-L1을 첨가한다. 적합한 인큐베이션 기간 후에, 플레이트를 세척하고, 폴리클로날 항-PD-L1 항체, 예컨대 비오티닐화 항-PD-L1 폴리클로날 항체로 프로빙한 후, 스트렙타비딘-HRP 접합체 및 표준 테트라메틸벤지딘 발색 절차를 사용하여 검출한다. OD 신호가 애드넥틴 #2와의 사전인큐베이션의 존재 또는 부재하에 동일하다면, 2종의 애드넥틴은 서로 독립적으로 결합하고 그의 애드넥틴 결합 부위는 중첩되지 않는다. 그러나, PD-L1/애드넥틴#2 혼합물을 수용한 웰에 대한 OD 신호가 PD-L1을 단독으로 수용한 웰에 대한 경우보다 더 낮다면, 애드넥틴 #2의 결합은 애드넥틴 #1의 PD-L1에 대한 결합을 차단하는 것으로 확인된다.

[0208] 대안적으로, 유사한 실험이 표면 플라즈몬 공명 (SPR, 예를 들어 비아코어)에 의해 수행된다. 애드넥틴 #1을 SPR 칩 표면에 고정하고, 이어서 PD-L1을 단독으로 첨가하거나 또는 포화 농도의 애드넥틴 #2와 함께 사전-인큐베이션한 PD-L1을 주입한다. PD-L1/애드넥틴#2 혼합물에 대한 결합 신호가 PD-L1 단독의 것과 동일하거나 더 높다면, 2종의 애드넥틴은 서로 독립적으로 결합하고 그의 애드넥틴 결합 부위는 중첩되지 않는다. 그러나, PD-L1/애드넥틴#2 혼합물에 대한 결합 신호가 PD-L1 단독에 대한 결합 신호보다 더 낮다면, 애드넥틴 #2의 결합은 애드넥틴 #1의 PD-L1에 대한 결합을 차단하는 것으로 확인된다. 이들 실험의 특색은 포화 농도의 애드넥틴 #2를 사용하는 것이다. PD-L1이 애드넥틴 #2로 포화되지 않는다면, 상기 결론은 유지되지 않는다. 임의의 2종의 PD-L1 결합 단백질이 중첩 애드넥틴 결합 부위에 결합하는지 여부를 결정하기 위해 유사한 실험이 사용될 수 있다.

[0209] 상기 예시된 둘 다의 검정은 또한, 애드넥틴#2가 고정되고 PD-L1-애드넥틴#1이 플레이트에 첨가되는 역 순서로 수행될 수 있다. 대안적으로, 애드넥틴 #1 및/또는 #2는 모노클로날 항체 및/또는 가용성 수용체-Fc 융합 단백질로 대체될 수 있다.

[0210] 특정 실시양태에서, 경쟁은 HTRF 샌드위치 검정을 사용하여 결정할 수 있다.

[0211] 특정 실시양태에서, 경쟁 애드넥틴은 본원에 기재된 특정한 항-PD-L1 애드넥틴과 PD-L1 상의 동일한 애드넥틴 결합 부위에 결합하는 애드넥틴이다. 애드넥틴이 참조 애드넥틴과 동일한 애드넥틴 결합 부위 또는 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위해 표준 맵핑 기술, 예컨대 프로테아제 맵핑, 돌연변이 분석, HDX-MS, X선 결정학 및 2-차원 핵 자기 공명이 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)] 참조). 에피토프는 그것을 위치시키는데 사용된 방법에 의해 정의된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, PD-L1 애드넥틴 또는 항체는 HDX-MS에 의해 결정 시 또는 X선 결정학에 의해 결정 시 본원에 기재된 PD-L1 애드넥틴 중 1종의 그것과 동일한 에피토프에 결합한다.

[0212] 항-PD-L1 애드넥틴과 경쟁하는 후보는 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴의 PD-L1에 대한 결합을 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 억제할 수 있고/거나 그의 결합은 항-PD-L1 애드넥틴에 의해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 억제된다. % 경쟁은 상기 기재된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0213] 예를 들어, SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 10 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.1nM 또는 그 미만의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고 하기 특성 중 1종 이상을 나타내는 애드넥틴이 본원에 제공된다:

[0214] 1. 예를 들어, 인간 PD-1Fc 단백질 및 인간 PD-L1 양성 세포, 예컨대 L2987 세포를 사용하여, 예를 들어, 유동 세포측정법에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1과 인간 PD-1 사이의 상호작용의 억제;

[0215] 2. 예를 들어, ELISA 검정에서 또는 SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1에 대한 인간 CD80 (B7-1)의 결합의 억제;

[0216] 3. 예를 들어, ELISA 검정에서 또는 SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1에 대한 항-PD-L1 항체 12A4의 결합의 억제;

[0217] 4. 혼합 림프구 반응 (MLR)에서 세포 증식을 억제함; 및

[0218] 5. 인간 PD-L1에 대한 결합에 대해 본원에 기재된 항-PD-L1 항체와 경쟁함.

[0219] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 1 nM 이하의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 특성 1-5 중 각각의 1종을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 0.1 nM 이하의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 특성 1-5 중 각각의 1종을 나타낸다.

[0220] 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴 또는 그의 부분 (예를 들어, BC, DE 및 FG 루프)과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 예를 들어, SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 10 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.1nM 또는 그 미만의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 하기 특성 중 1종 이상을 나타내는 애드넥틴이 본원에 제공된다:

[0221] 1. 예를 들어, 인간 PD-1Fc 단백질 및 인간 PD-L1 양성 세포, 예컨대 L2987 세포를 사용하여, 예를 들어, 유동 세포측정법에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1과 인간 PD-1 사이의 상호작용의 억제;

[0222] 2. 예를 들어, ELISA 검정에서 또는 SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1에 대한 인간 CD80 (B7-1)의 결합의 억제;

[0223] 3. 예를 들어, ELISA 검정에서 또는 SPR (비아코어)에 의해 결정 시, 적어도 50%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 인간 PD-L1에 대한 항-PD-L1 항체 12A4의 결합의 억제;

[0224] 4. 혼합 림프구 반응 (MLR)에서 세포 증식을 억제함; 및

[0225] 5. 인간 PD-L1에 대한 결합에 대해 본원에 기재된 항-PD-L1 항체와 경쟁함.

[0226] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴 또는 그의 부분 (예를 들어, BC, DE 및 FG 루프)과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 1 nM 이하의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 특성 1-5 중 각각의 1종을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴 또는 그의 부분 (예를 들어, BC, DE 및 FG 루프)과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 0.1 nM 이하의 KD로 인간 PD-L1에 결합하고, 특성 1-5 중 각각의 1종을 나타낸다.

[0227] III. 약동학적 모이어티를 포함한 융합

[0228] 특정 실시양태에서, 예를 들어, 진단 영상화에 사용되는 경우에, 항-PD-L1 애드넥틴은 바람직하게는 짧은 반감기 갖는다.

[0229] 대안적으로, 예를 들어, 치료 목적을 위해, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 약동학적 (PK) 모이어티를 추가로 포함한다. 개선된 약동학은 인지되는 치료적 필요에 따라 평가될 수 있다. 종종, 가능하게는 투여 후에 단백질이 혈청 내에서 이용가능하게 유지되는 시간을 증가시킴으로써 생체이용률을 증가시키고/거나 용량 사이의 시간을 증가시키는 것이 바람직하다. 일부 경우에, 시간의 경과에 따른 단백질의 혈청 농도의 지속성을 개선시키는 (예를 들어, 투여 직후 및 다음 투여 직전에 단백질의 혈청 농도에서의 차이를 감소시키는) 것이 바람직하다. 항-PD-L1 애드넥틴은 포유동물 (예를 들어, 마우스, 래트 또는 인간)에서 폴리펩티드의 클리어런스율을 비변형 항-PD-L1 애드넥틴에 비해 2-배 초과, 3-배 초과, 4-배 초과 또는 5-배 초과로 감소시키는 모이어티에 부착될 수 있다. 개선된 약동학의 다른 척도는 종종 알파 기 및 베타 기로 나뉘는 혈청 반감기를 포함할 수 있다. 어느 하나의 기 또는 둘 다의 기가 적절한 모이어티의 첨가에 의해 유의하게 개선될 수 있다. 예를 들어, PK 모이어티는 폴리펩티드의 혈청 반감기를 Fn3 도메인 단독에 비해 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80,

90, 100, 120, 150, 200, 400, 600, 800, 1000% 초과로 또는 그보다 크게 증가시킬 수 있다.

[0230] 본원에서 "PK 모이어티"로 지칭되는 혈액으로부터 단백질의 클리어런스를 늦추는 모이어티는 폴리옥시알킬렌 모이어티 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜), 당 (예를 들어, 시알산), 및 널리-허용되는 단백질 모이어티 (예를 들어, Fc 및 그의 단편 및 변이체, 트랜스페린 또는 혈청 알부민)를 포함한다. 항-PD-L1 애드넥틴은 또한, 미국 공개 번호 2007/0048282에 기재된 바와 같이 알부민 또는 알부민의 단편 (부분) 또는 변이체에 융합될 수 있거나, 또는 본원에 기재된 바와 같이 1종 이상의 혈청 알부민 결합 애드넥틴에 융합될 수 있다.

[0231] 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 PK 모이어티는 문헌 [Kontermann et al., (Current Opinion in Biotechnology 2011;22:868-76)]에 기재된 것을 포함하고, 이는 본원에 참조로 포함된다. 이러한 PK 모이어티는 인간 혈청 알부민 융합체, 인간 혈청 알부민 접합체, 인간 혈청 알부민 결합제 (예를 들어, 애드넥틴 PKE, AlbudAb, ABD), XTEN 융합체, PAS 융합체 (즉, 3개의 아미노산 프롤린, 알라닌 및 세린을 기반으로 한 재조합 PEG 모방체), 탄수화물 접합체 (예를 들어, 히드록시에틸 전분 (HES)), 글리코실화, 폴리시알산 접합체 및 지방산 접합체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0232] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 중합체 당인 PK 모이어티에 융합된 항-PD-L1 애드넥틴을 제공한다. 일부 실시양태에서, PK 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 또는 Fc 영역이다. 일부 실시양태에서, PK 모이어티는 혈청 알부민 결합 단백질 예컨대 미국 공개 번호 2007/0178082 및 2007/0269422에 기재된 것이다. 일부 실시양태에서, PK 모이어티는 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, PK 모이어티는 트랜스페린이다.

[0233] 일부 실시양태에서, PK 모이어티는 폴리펩티드 링커를 통해 항-PD-L1 애드넥틴에 연결된다. 예시적인 폴리펩티드 링커는 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2개의 아미노산을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. Fn3 도메인을 연결하는데 적합한 링커는 별개의 도메인이 서로 독립적으로 폴딩하여 표적 분자에 대한 고친화도 결합을 허용하는 3차원 구조를 형성하도록 하는 것이다. 적합한 링커의 구체적 예는 글리신-세린 기반 링커, 글리신-프롤린 기반 링커, 프롤린-알라닌 기반 링커 뿐만 아니라 본원에 기재된 임의의 다른 링커를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 글리신-프롤린 기반 링커이다. 이들 링커는 글리신 및 프롤린 잔기를 포함하며, 3 내지 30, 10 내지 30, 및 3 내지 20개 아미노산 길이일 수 있다. 이러한 링커의 예는 GPG, GPGPGPG (서열식별번호: 672) 및 GPGPGPGPGPG (서열식별번호: 673)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 프롤린-알라닌 기반 링커이다. 이들 링커는 프롤린 및 알라닌 잔기를 포함하고, 3 내지 30, 10 내지 30, 3 내지 20 및 6 내지 18개의 아미노산 길이일 수 있다. 이러한 링커의 예는 PAPAPA (서열식별번호: 674), PAPAPAPAPAPA (서열식별번호: 675) 및 PAPAPAPAPAPAPAPAPA (서열식별번호: 676)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 글리신-세린 기반 링커이다. 이들 링커는 글리신 및 세린 잔기를 포함하며, 8 내지 50, 10 내지 30, 및 10 내지 20개 아미노산 길이일 수 있다. 이러한 링커의 예는 GSGSGSGSGS ($(GS)_5$; 서열식별번호: 662), GSGSGSGSGSGS ($(GS)_6$; 서열식별번호: 663), GSGSGSGSGSGSGSGSGSGS ($(GS)_{10}$; 서열식별번호: 677), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS ($(G_4S)_4$; 서열식별번호: 678), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS ($(G_4S)_5$; 서열식별번호: 670), 및 GGGGSGGGGSGGGGSG (서열식별번호: 671)를 포함한다. 예시적 실시양태에서, 링커는 임의의 Asp-Lys (DK) 쌍을 함유하지 않는다. 적합한 링커의 목록이 표 3에 제공된다.

[0234] 최적 링커 길이 및 아미노산 조성은 본원에 제공된 교시에 비추어 상용 실험에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은, 예를 들어 혈액 또는 표적 조직에서 프로테아제에 의해 절단가능한 프로테아제 부위를 갖는 폴리펩티드 링커를 통해 항-HSA 애드넥틴에 연결된다. 이러한 실시양태는 보다 우수한 전달 또는 치료적 특성 또는 보다 효율적인 생산을 위해 항-PD-L1 애드넥틴을 방출시키는데 사용될 수 있다.

[0235] 추가의 링커 또는 스페이서가 Fn3 도메인과 폴리펩티드 링커 사이의 Fn3 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 도입될 수 있다.

[0236] 폴리에틸렌 글리콜

[0237] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. PEG는 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 따라 에틸렌 글리콜을 개환 중합시켜 제조될 수 있는 널리 공지된 수용성 중합체이다 (Sandler and Karo, Polymer Synthesis, Academic Press, New York, Vol. 3, pages 138-161). 용어 "PEG"는 크기 또는 PEG의 말단에서의 변형과 관계 없이 임의의 폴리에틸렌 글리콜 분자를 포괄하도록 광범위하게 사용되고, 화학식: $X\text{-}O(CH_2CH_2O)_{n-1}CH_2CH_2OH$에 의해 나타내어질 수 있으며, 여기서 n은 20 내지 2300이고, X는 H 또는 말단 변형, 예를 들어, C_{1-4} 알킬이다. PEG는 결합 반응에 필요한 추가의 화학적 기를

함유할 수 있으며, 이는 분자의 화학적 합성으로부터 생성되거나; 또는 분자의 부분의 최적 거리를 위한 스페이서로서 작용한다. 게다가, 이러한 PEG는 함께 연결된 1개 이상의 PEG 측쇄로 이루어질 수 있다. 1개 초과의 PEG 쇄를 갖는 PEG는 다중아암 또는 분지형 PEG로 불린다. 분지형 PEG는, 예를 들어, 유럽 공개 출원 번호 473084A 및 미국 특허 번호 5,932,462에 기재되어 있다.

[0238] 1종 이상의 PEG 분자는 단백질 상의 상이한 위치에 부착될 수 있고, 이러한 부착은 아민, 티올 또는 다른 적합한 반응성 기와의 반응에 의해 달성될 수 있다. 아민 모이어티는, 예를 들어, 폴리펩티드의 N-말단에서 발견되는 1급 아민 또는 아미노산, 예컨대 리신 또는 아르기닌에 존재하는 아민 기일 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG 모이어티는 a) N-말단; b) N-말단과 대부분의 N-말단 베타 가닥 또는 베타-유사 가닥 사이; c) 폴리펩티드의 표적-결합 부위에 대향하는 면 상에 위치한 루프; d) C-말단과 대부분의 C-말단 베타 가닥 또는 베타-유사 가닥 사이; 및 e) C-말단으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드 상의 위치에 부착된다.

[0239] PEG화는 적합한 반응성 기가 단백질 내로 도입되어 PEG화가 우선적으로 일어나는 부위를 생성하는 부위-지정 PEG화에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 단백질은 시스테인 잔기를 목적하는 위치에 도입하여, 시스테인에 대한 부위 지정 PEG화를 허용하도록 변형된다. 돌연변이를 단백질 코딩 서열 내로 도입하여 시스테인 잔기를 생성할 수 있다. 이는, 예를 들어, 1개 이상의 아미노산 잔기를 시스테인으로 돌연변이시킴으로써 달성될 수 있다. 시스테인 잔기로 돌연변이시키는데 바람직한 아미노산은 세린, 트레오닌, 알라닌 및 다른 친수성 잔기를 포함한다. 바람직하게는, 시스테인으로 돌연변이시킬 잔기는 표면-노출된 잔기이다. 1차 서열 또는 단백질을 기반으로 하여 잔기의 표면 접근성을 예측하는 알고리즘이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 대안적으로, 결합 폴리펩티드를 설계하고 발전시킨 것을 기반으로 하여 프레임워크의 결정 구조를 해석하고 (문헌 [Himanen et al., Nature 2001;414:933-8] 참조) 이로써 표면-노출된 잔기를 확인하였음을 고려할 때, 결합 폴리펩티드의 아미노산 서열을 비교함으로써 표면 잔기를 예측할 수 있다. 시스테인 잔기의 PEG화는, 예를 들어 PEG-말레이미드, PEG-비닐술폰, PEG-아이오도아세트아미드 또는 PEG-오르토피리딜 디술피드를 사용하여 수행할 수 있다. 특정 실시양태에서, PEG는 C-말단 시스테인, 예를 들어, 본원에 추가로 기재된 바와 같이 항-PD-L1 애드넥틴에 예컨대 "PC" 연장 형태로 부가된 시스테인에 연결된다.

[0240] PEG는 전형적으로 폴리펩티드 상의 목적하는 부위에 대한 커플링에 적절한 적합한 활성화 기에 의해 활성화된다. PEG화 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 문헌 [Zalipsky, S., et al., "Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides" in Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, Plenus Press, New York (1992), 및 Zalipsky (1995) Advanced Drug Reviews 16: 157-182]에 추가로 기재되어 있다.

[0241] PEG는 분자량이 매우 다양할 수 있고, 분지형 또는 선형일 수 있다. 전형적으로, PEG의 중량-평균 분자량은 약 100 달톤 내지 약 150,000 달톤이다. PEG에 대한 예시적인 중량-평균 분자량은 약 5,000 달톤, 약 10,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 60,000 달톤 및 약 80,000 달톤을 포함한다. 특정 실시양태에서, PEG의 분자량은 40,000 달톤이다. 상기한 것 중 임의의 총 분자량을 갖는 PEG의 분지형 버전이 또한 사용될 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 2개의 분지를 갖는다. 일부 실시양태에서, PEG는 4개의 분지를 갖는다. 일부 실시양태에서, PEG는 2개의 애드넥틴이 접합된 비스-PEG (노프 코포레이션(NOF Corporation), DE-200MA)이다 (예를 들어, 실시예 1 및 표 5의 ATI-1341 참조).

[0242] 관련 기술분야에 공지된 통상적인 분리 및 정제 기술, 예컨대 크기 배제 (예를 들어, 겔 여과) 및 이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 PEG화 항-PD-L1 애드넥틴을 정제할 수 있다. 생성물은 또한 SDS-PAGE를 사용하여 분리할 수 있다. 분리할 수 있는 생성물은 모노-, 디-, 트리-, 폴리- 및 비-PEG화 애드넥틴, 뿐만 아니라 유리 PEG를 포함한다. 모노-PEG 접합체의 백분율은 조성물에서 모노-PEG의 백분율을 증가시키기 위해 용리 피크 주변의 보다 넓은 분획을 풀링함으로써 제어될 수 있다. 약 90% 모노-PEG 접합체는 수율과 활성의 우수한 균형을 나타낸다.

[0243] 일부 실시양태에서, PEG화 항-PD-L1 애드넥틴은 바람직하게는 비변형 항-PD-L1 애드넥틴과 연관된 생물학적 활성의 적어도 약 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를 보유할 것이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 활성은 K_D, k_{on}, 또는 k_{off}에 의해 평가되는 바와 같은, PD-L1에 결합하는 그의 능력을 지칭한다. 일부 실시양태에서, PEG화 항-PD-L1 애드넥틴은 비PEG화 항-PD-L1 애드넥틴에 비해 PD-L1에 대한 결합에서 증가를 제시한다.

[0244] 이뮤노글로불린 Fc 도메인 (및 단편)

[0245] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 이뮤노글로불린 Fc 도메인, 또는 그의 단편 또는 변이체에 융합된다. 본원에 사용된 "기능적 Fc 영역"은 FcRn에 결합하는 능력을 보유하는 Fc 도메인 또는 그의 단편이다. 일부 실시양태에서, 기능적 Fc 영역은 FcRn에 결합하지만, 이펙터 기능을 지니지 않는다. FcRn에 결합하는 Fc 영역 또는 그의 단편의 능력은 관련 기술분야에 공지된 표준 결합 검정에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 영역 또는 그의 단편은 FcRn에 결합하고, 천연 Fc 영역의 적어도 1종의 "이펙터 기능"을 지닌다. 예시적인 "이펙터 기능"은 C1q 결합; 보체 의존성 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체 (예를 들어, B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함한다. 이러한 이펙터 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 도메인 (예를 들어, 항-PD-L1 애드넥틴)과 조합될 것을 필요로 하고, 이러한 항체 이펙터 기능을 평가하기 위한 관련 기술분야에 공지된 다양한 검정을 사용하여 평가될 수 있다.

[0246] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. "변이체 Fc 영역"은 적어도 1개의 아미노산 변형에 의해 천연 서열 Fc 영역의 것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교 시 적어도 1개의 아미노산 치환, 예를 들어 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환을 갖고, 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서의 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 서열 동일성을 지닐 것이고, 가장 바람직하게는 그와 적어도 약 90% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 그와 적어도 약 95% 서열 동일성을 지닐 것이다.

[0247] 예시적 실시양태에서, Fc 도메인은 IgG1 하위부류로부터 유래되지만, 다른 하위부류 (예를 들어, IgG2, IgG3, 및 IgG4)가 또한 사용될 수 있다. 인간 IgG1 이뮤노글로불린 Fc 도메인의 서열이 하기에 제시된다:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 620)

[0248]

[0249] 코어 힌지 서열은 밑줄표시되고, CH2 및 CH3 영역은 정규 문자로 표시된다. C-말단 리신은 임의적임을 이해하여야 한다. 이러한 서열의 동종이형 및 돌연변이체가 또한 사용될 수 있다. 관련 기술분야에 공지되어 있는 바와 같이, 돌연변이체는 Fc의 다양한 특성, 예를 들어, ADCC, CDC 또는 반감기를 조정하기 위해 설계될 수 있다.

[0250] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴 융합에 사용된 Fc 영역은 CH1 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴 융합에 사용된 Fc 영역은 CH2 및 CH3 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴 융합에 사용된 Fc 영역은 CH2, CH3, 및 힌지 영역을 포함한다 (예를 들어, 서열식별번호: 620에 제시된 바와 같음).

[0251] 특정 실시양태에서, "힌지" 영역은 IgG1 Fc 영역의 서열식별번호: 620의 위치 1-16 (DKTHTCPPCPAPELLG; 서열식별번호: 621)에 걸친 코어 힌지 잔기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴-Fc 융합체는, 부분적으로는, 힌지 영역 내의 서열식별번호: 620의 위치 6 및 9에서의 시스테인 잔기로 인해 다량체 구조 (예를 들어, 이량체)를 채택한다. 다른 적합한 예시적인 힌지 영역이 서열식별번호: 622-626에 제시된다.

[0252] 애드넥틴

[0253] 특정 실시양태에서 PK 모이어티는 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US 2012/0094909에 기재된 바와 같은 혈청 단백질 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)에 특이적인 또 다른 애드넥틴이다. 본원에 기재된 애드넥틴과 함께 사용될 수 있는 다른 PK 모이어티는 상기에서 논의된 바와 같은 문헌 [Kontermann et al. (Current Opinion in Biotechnology 2011;22:868-76)]에 기재되어 있다.

[0254] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 직접적으로 또는 중합체 링커를 통해 간접적으로 예를 들어 항-HSA 애드넥틴에 연결될 수 있다. 중합체 링커는 하기 특징 중 1종 이상을 갖는 단백질 융합체를 생성하기 위해 융합체의 각각의 성분 사이의 거리를 최적으로 다르게 하는데 사용될 수 있다: 1) 관심 단백질에 결합하는 경우에 1개 이상의 단백질 도메인의 결합의 감소 또는 증가된 입체 장애, 2) 증가된 단백질 안정성 또는 용해도, 3) 감

소된 단백질 응집, 및 4) 단백질의 증가된 전체 결합력 또는 친화도.

[0255] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은, 예를 들어, 생체적합성 중합체, 예컨대 중합체 당을 통해 항-HSA 애드넥틴에 연결된다. 중합체 당은 혈액 또는 표적 조직에서 효소에 의해 절단가능한 효소적 절단 부위를 포함할 수 있다. 이러한 실시양태는 보다 우수한 전달 또는 치료적 특성 또는 보다 효율적인 생산을 위해 항-PD-L1 애드넥틴을 방출시키는데 사용될 수 있다.

[0256] IV. 핵산-단백질 융합 기술

[0257] 한 측면에서, 본 발명은 PD-L1에 결합하는 피브로넥틴 유형 III 도메인을 포함하는 애드넥틴을 제공한다. 특이적 결합 특성을 갖는 Fn3 도메인을 신속하게 제조하고 시험하는 하나의 방법은 애드넥서스(Adnexus), 브리스톨-마이어스 스퀍 알앤디 컴파니(Bristol-Myers Squibb R&D Company)의 핵산-단백질 융합 기술이다. 본 개시내용은 단백질에 대한 결합에 중요한 신규 폴리펩티드 및 아미노산 모티프를 확인하기 위해 핵산-단백질 융합 (RNA- 및 DNA-단백질 융합)을 이용하는, '프로퓨전(PROfusion)'으로 불리는 시험관내 발현 및 태그부착 기술을 이용한다. 핵산-단백질 융합 기술은 단백질을 그의 코딩 유전자 정보에 공유 커플링시키는 기술이다. RNA-단백질 융합 기술 및 피브로넥틴-기반 스캐폴드 단백질 라이브러리 스크리닝 방법의 상세한 설명에 대해, 미국 특허 번호 6,258,558, 6,261,804, 6,214,553, 6,281,344, 6,207,446, 6,518,018 및 6,818,418 (Szostak et al.); 문헌 [Roberts et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1997;94:12297-12302; 및 Kurz et al., Molecules, 2000;5:1259-64]을 참조하고, 이들은 모두 본원에 참조로 포함된다.

[0258] V. 벡터 및 폴리뉴클레오티드

[0259] 또한, 본원에 기재된 임의의 단백질을 코딩하는 핵산 서열이 본 개시내용에 포함된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하고 있는 바와 같이, 제3 염기 축중성으로 인해, 코딩 뉴클레오티드 서열에서 거의 모든 아미노산이 1개 초과의 3중 코돈에 의해 나타내어질 수 있다. 게다가, 미미한 염기 쌍 변화는 코딩된 아미노산 서열에서 보존적 치환을 발생시킬 수 있지만, 유전자 산물의 생물학적 활성을 실질적으로 변경할 것으로 예상되지는 않는다. 따라서, 본원에 기재된 단백질을 코딩하는 핵산 서열은 서열에서 약간 변형될 수 있지만, 여전히 그의 각각의 유전자 산물을 코딩할 수 있다. 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴 및 그의 융합체를 코딩하는 특정의 예시적인 핵산은 서열식별번호: 16-19, 31-34, 46-49, 61-64, 76-79, 92-95, 및 108-111에 제시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다.

[0260] 또한, 서열식별번호: 16-19, 31-34, 46-49, 61-64, 76-79, 92-95, 및 108-111과 적어도 50%, 예컨대 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하고, PD-L1에 결합하는 단백질을 코딩하는 핵산 서열이 고려된다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 치환은 생성되는 번역된 아미노산 서열을 변경하지 않도록 도입된다.

[0261] 본원에 기재된 다양한 단백질 또는 폴리펩티드 중 임의의 것을 코딩하는 핵산은 화학적으로 합성될 수 있다. 코돈 용법은 세포에서의 발현을 개선시키도록 선택될 수 있다. 이러한 코돈 용법은 선택되는 세포 유형에 의존할 것이다. 이. 콜라이(E. coli) 및 다른 박테리아, 뿐만 아니라 포유동물 세포, 식물 세포, 효모 세포 및 곤충 세포에 대해 특수화된 코돈 용법 패턴이 개발되어 있다. 예를 들어 문헌 [Mayfield et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100(2):438-442 (Jan. 21, 2003); Sinclair et al., Protein Expr. Purif., 26(I):96-105 (October 2002); Connell, N.D., Curr. Opin. Biotechnol., 12(5):446-449 (October 2001); Makrides et al., Microbiol. Rev., 60(3):512-538 (September 1996); 및 Sharp et al., Yeast, 7(7):657-678 (October 1991)]을 참조한다.

[0262] 핵산 조작을 위한 일반적 기술은 예를 들어 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989), 또는 Ausubel, F. et al., Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishing and Wiley-Interscience, New York (1987)] 및 그의 주기적인 최신판에 기재되어 있고, 이는 본원에 참조로 포함된다. 일반적으로, 폴리펩티드를 코딩하는 DNA는 포유동물, 바이러스 또는 곤충 유전자로부터 유래된 적합한 전사 또는 번역 조절 요소에 작동가능하게 연결된다. 이러한 조절 요소는 전사 프로모터, 전사를 제어하는 임의적인 오퍼레이터 서열, 적합한 mRNA 리보솜 결합 부위를 코딩하는 서열, 및 전사 및 번역의 종결을 제어하는 서열을 포함한다. 통상적으로 복제 기점에 의해 부여되는, 숙주에서 복제하는 능력, 및 형질전환체의 인식을 용이하게 하는 선택 유전자가 추가적으로 혼입된다.

[0263] 본원에 기재된 단백질은 직접적으로, 뿐만 아니라 바람직하게는 성숙 단백질 또는 폴리펩티드의 N-말단에 특이

적 절단 부위를 갖는 신호 서열 또는 다른 폴리펩티드인 이종 폴리펩티드와의 융합 폴리펩티드로서 재조합적으로 생산될 수 있다. 바람직하게는 선택된 이종 신호 서열은 숙주 세포에 의해 인식 및 프로세싱 (즉, 신호 펩티다제에 의해 절단)되는 것이다. 포유동물 시스템에서 폴리펩티드의 생산을 위한 예시적인 N-말단 리더 서열은 METDTLLLWVLLLWVPGSTG (서열식별번호: 583)이고, 이는 발현 후에 숙주 세포에 의해 제거된다.

[0264] 천연 신호 서열을 인식 및 프로세싱하지 않는 원핵 숙주 세포의 경우에, 신호 서열은, 예를 들어, 알칼리성 포스파타제, 페니실리나제, 1 pp, 또는 열-안정성 장독소 II 리더의 군으로부터 선택된 원핵 신호 서열에 의해 치환된다.

[0265] 효모 분비를 위해, 천연 신호 서열은, 예를 들어, 효모 인버타제 리더, 인자 리더 (사카로미세스(Saccharomyces) 및 클루이베로미세스(Kluyveromyces) 알파-인자 리더 포함), 또는 산 포스파타제 리더, 씨. 알비칸스(C. albicans) 글루코아밀라제 리더, 또는 미국 특허 번호 5,631,144에 기재된 신호 서열에 의해 치환될 수 있다. 포유동물 세포 발현에서, 포유동물 신호 서열 뿐만 아니라 바이러스 분비 리더, 예를 들어, 단순 포진 gD 신호가 이용가능하다. 이러한 전구체 영역에 대한 DNA는 리딩 프레임에서 단백질을 코딩하는 DNA에 라이게이션될 수 있다.

[0266] 발현 및 클로닝 벡터 둘 다는 벡터가 1종 이상의 선택된 숙주 세포에서 복제될 수 있게 하는 핵산 서열을 함유한다. 일반적으로, 클로닝 벡터에서 이러한 서열은 벡터가 숙주 염색체 DNA와 독립적으로 복제될 수 있게 하는 것이고, 복제 기점 또는 자율 복제 서열을 포함한다. 이러한 서열은 다양한 박테리아, 효모, 및 바이러스에 대해 널리 공지되어 있다. 플라스미드 pBR322로부터의 복제 기점은 대부분의 그람-음성 박테리아에 적합하고, 2 마이크로미터 플라스미드 기점은 효모에 적합하고, 다양한 바이러스 기점 (SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, VSV 또는 BPV)은 포유동물 세포에서의 클로닝 벡터에 유용하다. 일반적으로, 복제 기점 성분은 포유동물 발현 벡터에서는 필요하지 않다 (전형적으로, SV40 기점은 단지 초기 프로모터를 함유하기 때문에 사용될 수 있음).

[0267] 발현 및 클로닝 벡터는 선택 마커로도 불리는 선택 유전자를 함유할 수 있다. 전형적인 선택 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소, 예를 들어 암피실린, 네오마이신, 메토트렉세이트 또는 테트라시클린에 대한 내성을 부여하거나, (b) 영양요구성 결핍을 보충하거나, 또는 (c) 복합 배지로부터 이용가능하지 않은 중대 영양소를 공급하는 단백질을 코딩한다 (예를 들어, 바실루스(Bacilli)에 대한 D-알라닌 라세마제를 코딩하는 유전자).

[0268] 발현 및 클로닝 벡터는 통상적으로, 숙주 유기체에 의해 인식되고 본원에 기재된 단백질, 예를 들어 피브로넥틴-기반 스캐폴드 단백질을 코딩하는 핵산에 작동가능하게 연결된 프로모터를 함유한다. 원핵 숙주와 함께 사용하기 적합한 프로모터는 phoA 프로모터, 베타-락타마제 및 락토스 프로모터 시스템, 알칼리성 포스파타제, 트립토판 (trp) 프로모터 시스템, 및 하이브리드 프로모터 예컨대 tan 프로모터를 포함한다. 그러나, 다른 공지된 박테리아 프로모터도 적합하다. 박테리아 시스템에 사용하기 위한 프로모터는 또한 본원에 기재된 단백질을 코딩하는 DNA에 작동가능하게 연결된 샤인-달가노 (S.D.) 서열을 함유할 것이다. 진핵생물에 대한 프로모터 서열이 공지되어 있다. 실질적으로 모든 진핵 유전자는 전사가 개시되는 부위로부터 대략 25 내지 30개 염기 상류에 위치하는 AT-풍부 영역을 갖는다. 많은 유전자의 전사 출발점으로부터 70 내지 80개 염기 상류에서 발견되는 또 다른 서열은 CNCAAT 영역으로, 여기서 N은 임의의 뉴클레오티드일 수 있다. 코딩 서열의 3' 말단에 폴리 A 테일을 부가하기 위한 신호일 수 있는 AATAAA 서열이 대부분의 진핵 유전자의 3' 말단에 존재한다. 모든 이들 서열은 진핵 발현 벡터 내로 적합하게 삽입된다.

[0269] 효모 숙주와 함께 사용하기 적합한 프로모터 서열의 예는 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 다른 당분해 효소, 예컨대 엔올라제, 글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제, 헥소키나제, 피루베이트 데카르복실라제, 포스포프룩토키나제, 글루코스-6-포스페이트 이소머라제, 3-포스포글리세레이트 뮤타제, 피루베이트 키나제, 트리오스포스페이트 이소머라제, 포스포글루코스 이소머라제 및 글루코키나제에 대한 프로모터를 포함한다.

[0270] 포유동물 숙주 세포에서 벡터로부터의 전사는, 프로모터가 숙주 세포 시스템과 상용성인 한, 예를 들어 바이러스 예컨대 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스, 아데노바이러스 (예컨대 아데노바이러스 2), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 시토메갈로바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스 및 가장 바람직하게는 원숭이 바이러스 40 (SV40)의 게놈으로부터 수득된 프로모터, 이종 포유동물 프로모터, 예를 들어 액틴 프로모터 또는 이뮤노글로불린 프로모터, 열-쇼크 프로모터에 의해 제어될 수 있다.

[0271] 고등 진핵생물에 의한 본원에 기재된 단백질을 코딩하는 DNA의 전사는 종종 인핸서 서열을 벡터 내로 삽입함으로써 증가된다. 많은 인핸서 서열이 현재 포유동물 유전자 (글로빈, 엘라스타제, 알부민, α-태아단백질 및 인슐린)로부터 공지되어 있다. 그러나, 전형적으로 진핵 세포 바이러스로부터의 인핸서를 사용할 것이다. 예는

복제 기점의 하류 쪽 (bp 100-270)의 SV40 인핸서, 시토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 기점의 하류 쪽의 폴리오마 인핸서 및 아데노바이러스 인핸서를 포함한다. 또한, 진핵생물 프로모터의 활성화를 위한 증진 요소에 대한 문헌 [Yaniv, Nature, 297:17-18 (1982)]을 참조한다. 인핸서는 위치 5' 또는 3'에서 폡티드-코딩 서열까지 벡터 내로 스플라이싱될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터로부터 5' 부위에 위치한다.

[0272] 진핵 숙주 세포 (예를 들어, 효모, 진균, 곤충, 식물, 동물, 인간, 또는 다른 다세포 유기체로부터의 유핵 세포)에서 사용되는 발현 벡터도 또한 전사의 종결 및 mRNA의 안정화에 필요한 서열을 함유할 것이다. 이러한 서열은 통상적으로 진핵 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 5' 및, 때때로 3', 비번역 영역으로부터 이용가능하다. 이들 영역은 본원에 기재된 단백질을 코딩하는 mRNA의 비번역 부분에서 폴리아데닐화 단편으로서 전사되는 뉴클레오티드 절편을 함유한다. 하나의 유용한 전사 종결 성분은 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 영역이다. WO 94/11026 및 여기에 개시된 발현 벡터를 참조한다.

[0273] 재조합 DNA는 또한 단백질을 정제하는데 유용할 수 있는 임의의 유형의 단백질 태그 서열을 포함할 수 있다. 단백질 태그의 예는 히스티딘 태그, FLAG 태그, myc 태그, HA 태그, 또는 GST 태그를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 박테리아, 진균, 효모, 및 포유동물 세포 숙주와 함께 사용하기에 적절한 클로닝 및 발현 벡터는 문헌 [Cloning Vectors: A Laboratory Manual, (Elsevier, New York (1985))]에서 발견할 수 있고, 그의 관련 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0274] 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명할 바와 같이, 발현 구축물은 숙주 세포에 적절한 방법을 사용하여 숙주 세포 내로 도입된다. 전기천공; 염화칼슘, 염화루비듐, 인산칼슘, DEAE-덱스트란 또는 다른 물질을 사용한 형질감염; 미세발사체 충격; 리포펙션; 및 감염 (여기서 벡터가 감염원임)을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 숙주 세포 내로 핵산을 도입하기 위한 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0275] 적합한 숙주 세포는 원핵생물, 효모, 포유동물 세포 또는 박테리아 세포를 포함한다. 적합한 박테리아는 그람 음성 또는 그람 양성 유기체, 예를 들어 이. 콜라이 또는 바실루스 아종을 포함한다. 바람직하게는 사카로미세스 종, 예컨대 에스. 세레비지아에(S. cerevisiae)로부터의 효모가 또한 폴리펩티드의 생산에 사용될 수 있다. 다양한 포유동물 또는 곤충 세포 배양 시스템이 또한 재조합 단백질을 발현시키는데 사용될 수 있다. 곤충 세포에서 이종 단백질의 생산을 위한 바큘로바이러스 시스템이 문헌 [Luckow et al. (Bio/Technology, 6:47 (1988)]에서 검토되었다. 적합한 포유동물 숙주 세포주의 예는 내피 세포, COS-7원숭이 신장 세포, CV-1, L 세포, C127, 3T3, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO), 인간 배아 신장 세포, HeLa, 293, 293T, 및 BHK 세포주를 포함한다. 정제된 폴리펩티드는 재조합 단백질을 발현하기 위해 적합한 숙주/벡터 시스템을 배양함으로써 제조된다. 많은 용도를 위해, 본원에 기재된 많은 폴리펩티드의 작은 크기는 이. 콜라이에서의 발현을 바람직한 발현 방법이 되게 할 것이다. 이어서, 단백질은 배양 배지 또는 세포 추출물로부터 정제된다.

[0276] VI. 단백질 생산

[0277] 또한, 항-PD-L1 애드넥틴 또는 그의 융합 폴리펩티드를 발현하는 세포주가 본원에 기재된다. 항-PD-L1 애드넥틴을 생산하는 세포주의 생성 및 단리는 관련 기술분야에 공지된 표준 기술, 예컨대 본원에 기재된 것을 사용하여 달성될 수 있다.

[0278] 숙주 세포는 본원에 기재된 단백질 생산을 위한 발현 또는 클로닝 벡터에 의해 형질전환된 후, 프로모터의 도입, 형질전환체의 선택, 또는 목적하는 서열을 코딩하는 유전자의 증폭을 위해 적절하게 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양된다.

[0279] 본 발명의 애드넥틴은 또한, 예를 들어 원핵 세포 (예를 들어, 이. 콜라이)에서 애드넥틴을 생산함으로써 비-글리코실화 형태로 수득될 수 있다. 주목할 만하게, 본원에 기재된 애드넥틴의 비-글리코실화 형태는 시험관내에서 시험된 경우에 글리코실화 애드넥틴과 동일한 친화도, 효력 및 작용 메카니즘을 나타낸다.

[0280] 본 발명의 단백질을 생산하는데 사용되는 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 상업적으로 입수가능한 배지 예컨대 햄 F10 (시그마(Sigma)), 최소 필수 배지 (MEM), (시그마), RPMI-1640 (시그마), 및 둘베코 변형 이글 배지 ((DMEM), 시그마)가 숙주 세포를 배양하는데 적합하다. 또한, 문헌 [Ham et al., Meth. Enzymol., 58:44 (1979), Barites et al., Anal. Biochem., 102:255 (1980)], 미국 특허 번호 4,767,704, 4,657,866, 4,927,762, 4,560,655, 5,122,469, 6,048,728, 5,672,502, 또는 미국 특허 번호 RE 30,985에 기재된 많은 배지가 숙주 세포에 대한 배양 배지로서 사용될 수 있다. 임의의 이들 배지는 호르몬 및/또는 다른 성장 인자 (예컨대, 인슐린, 트랜스페린 또는 표피 성장 인자), 염 (예컨대, 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘 및 포스페이트), 완충제 (예컨대 HEPES), 뉴클레오티드 (예컨대, 아데노신 및 티미딘), 항생제 (예컨대, 겐타마이신 약

물), 미량 원소 (통상적으로 마이크로몰 범위의 최종 농도로 존재하는 무기 화합물로서 정의됨), 및 글루코스 또는 동등한 에너지원으로 필요에 따라 보충될 수 있다. 임의의 다른 필요 보충물이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 적절한 농도로 또한 포함될 수 있다. 배양 조건, 예컨대 온도, pH 등은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 것이고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0281] 본원에 기재된 단백질은 또한 무세포 번역 시스템을 사용하여 생산될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산은 시험관내 전사가 mRNA를 생산하도록, 및 이용되는 특정한 무세포 시스템 (진핵생물 예컨대 포유동물 또는 효모 무세포 번역 시스템 또는 원핵생물 예컨대 박테리아 무세포 번역 시스템)에서 mRNA의 무세포 번역이 가능하도록 변형되어야 한다.

[0282] 본원에 기재된 단백질은 또한 화학적 합성에 의해 (예를 들어, 문헌 [Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. (1984)]에 기재된 방법에 의해) 생성될 수 있다. 단백질에 대한 변형도 또한 화학적 합성에 의해 생성될 수 있다.

[0283] 본 발명의 단백질은 일반적으로 단백질 화학 분야에 공지된 단백질에 대한 단리/정제 방법에 의해 정제될 수 있다. 비제한적 예는 추출, 재결정화, 염석 (예를 들어, 황산암모늄 또는 황산나트륨에 의함), 원심분리, 투석, 한외여과, 흡착 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 정상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 겔 여과, 겔 투과 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 전기영동, 향류 분배 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 정제 후에, 폴리펩티드는 상이한 완충제 내로 교환되고/거나, 여과 및 투석을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다양한 방법에 의해 농축될 수 있다.

[0284] 정제된 폴리펩티드는 바람직하게는 적어도 85% 순수하거나, 또는 바람직하게는 적어도 95% 순수하고, 가장 바람직하게는 적어도 98% 순수하다. 순도의 정확한 수치와 무관하게, 폴리펩티드는 제약 제품으로서 사용하기에 충분히 순수하다.

[0285] 고처리량 단백질 생산 (HTPP)

[0286] HIS_6태그의 상류의 PET9d 벡터 내로 클로닝된 선택된 결합제를 이. 콜라이 BL21 DE3 plysS 세포 내로 형질전환하고, 24-웰 포맷으로 50 μg/mL 카나마이신을 함유하는 5 ml LB 배지에 접종하고, 37℃에서 밤새 성장시켰다. 유도가능한 발현을 위해 밤샘 배양물로부터 200 μl을 흡인하고 그것을 적절한 웰에 분배하여 새로운 5 ml LB 배지 (50 μg/mL 카나마이신) 배양물을 제조하였다. 배양물을 37℃에서 A_{600} 0.6-0.9까지 성장시켰다. 1 mM 이소프로필-β-티오갈락토시드 (IPTG)로 유도한 후, 배양물을 30℃에서 6시간 동안 발현하고, 2750 g에서 4℃에서 10분 동안 원심분리하여 수거하였다.

[0287] 세포 펠릿 (24-웰 포맷)을 450 μl 용해 완충제 (50 mM NaH_2PO_4, 0.5 M NaCl, 1x 컴플리트(Complete)™ 프로테아제 억제제 칵테일-EDTA 무함유 (로슈(Roche)), 1 mM PMSF, 10 mM CHAPS, 40 mM 이미다졸, 1 mg/ml 리소자임, 30 μg/ml DNAse, 2 μg/ml 아프로토닌, pH 8.0) 중에의 재현탁에 의해 용해하고, 실온에서 1-3시간 동안 진탕시켰다. 용해물을 청정화하고, 96-웰, 1.2 ml 포획 플레이트가 구비된 96-웰 와트만 GF/D 유니필터로 전달하여 96-웰 포맷으로 재-구성하고, 양압에 의해 여과하였다. 청정화된 용해물을, 평형 완충제 (50 mM NaH_2PO_4, 0.5 M NaCl, 40 mM 이미다졸, pH 8.0)로 평형화된 96-웰 니켈 또는 코발트-킬레이팅 플레이트로 전달하고, 5분 동안 인큐베이션하였다. 미결합 물질을 양압에 의해 제거하였다. 수지를 0.3 ml/웰로 세척 완충제 #1 (50 mM NaH_2PO_4, 0.5 M NaCl, 5 mM CHAPS, 40 mM 이미다졸, pH 8.0)을 사용하여 2회 세척하였다. 각각의 세척물은 양압에 의해 제거하였다. 용리 전에, 각각의 웰을 50 μl 용리 완충제 (PBS + 20 mM EDTA)로 세척하고, 5분 동안 인큐베이션하고, 이러한 세척물을 양압에 의해 폐기하였다. 각각의 웰에 추가의 100 μl의 용리 완충제를 적용하여 단백질을 용리하였다. 실온에서 30분 인큐베이션한 후, 플레이트(들)를 200 g에서 5분 동안 원심분리하고, 용리 전에 용리 포획 플레이트의 바닥에 첨가된 5μl의 0.5 M $MgCl_2$를 함유하는 96-웰 포획 플레이트 내에 수집된 단백질을 용리하였다. 용리된 단백질을 단백질 표준물로서 야생형 $^{10}Fn3$ 도메인을 사용하여 총 단백질 검정에 의해 정량화하였다.

[0288] 불용성 피브로넥틴-기반 스캐폴드 단백질 결합제의 중간규모 발현 및 정제

[0289] 불용성 클론의 발현을 위해, 클론(들), 이어서 HIS_6태그를 pET9d (이엠디 바이오사이언스(EMD Bioscience), 캘리포니아주 샌디에고) 벡터 내로 클로닝하고, 이. 콜라이 HMS174 세포에서 발현하였다. 20 ml의 접종 배양물 (단일 플레이팅된 콜로니로부터 생성됨)을 사용하여 50 μg/ml 카르베니실린 및 34 μg/ml 클로람페니콜을 함유

하는 1 리터의 LB 배지에 접종하였다. 배양물을 37℃에서 A_{600} 0.6-1.0까지 성장시켰다. 1mM 이소프로필-β-티오갈락토시드 (IPTG)로 유도한 후, 배양물을 4시간 동안 30℃에서 성장시키고, 30분 동안 > 10,000 g 및 4℃에서 원심분리에 의해 수거하였다. 세포 펠릿을 -80℃에서 동결시켰다. 세포 펠릿을 울트라-투락스(ULTRA-TURRAX)® 균질화기 (아이케이에이 웍스(IKA works))를 사용하여 얼음 상에서 25 ml의 용해 완충제 (20mM NaH_2PO_4, 0.5 M NaCl, 1x 컴플리트 프로테아제 억제제 칵테일-EDTA 무함유 (로슈), ImM PMSF, pH 7.4) 중에 재현탁시켰다. 세포 용해는 모델 M-1 10S 마이크로플루다이저(MICROFLUIDIZER)® (마이크로플루이딕스 (Microfluidics))를 사용한 고압 균질화 (>18,000 psi)에 의해 달성하였다. 불용성 분획을 30분 동안 23,300 g, 4℃에서 원심분리에 의해 분리하였다. 용해물의 원심분리로부터 회수한 불용성 펠릿을 20 mM 인산나트륨/500 mM NaCl, pH 7.4로 세척하였다. 펠릿을 초음파처리하면서 20 mM 인산나트륨/500M NaCl pH 7.4 중 6.0M 구아니딘 히드로클로라이드에 재가용화시킨 후, 37℃에서 1- 2시간 동안 인큐베이션하였다. 재가용화된 펠릿을 0.45 μm로 여과하고, 20mM 인산나트륨/500 M NaCl/6.0 M 구아니딘 pH 7.4 완충제로 평형화된 히스트랩 칼럼 상으로 로딩하였다. 로딩 후에, 칼럼을 추가의 25 CV를 위해 동일한 완충제로 세척하였다. 결합된 단백질을 20mM 인산나트륨/500 mM NaCl/6.0 M 구안-HCl pH 7.4 중 50mM 이미다졸로 용리하였다. 정제된 단백질을 50 mM 아세트산나트륨/150 mM NaCl pH 4.5에 대한 투석에 의해 재폴딩시켰다.

[0290] 가용성 피브로넥틴-기반 스캐폴드 단백질 결합제의 중간규모 발현 및 정제

[0291] 가용성 클론의 발현을 위해, 클론(들), 이어서 HIS_6태그를 pET9d (이엠디 바이오사이언스(EMD Bioscience), 캘리포니아주 샌디에고) 벡터 내로 클로닝하고, 이. 콜라이 HMS174 세포에서 발현하였다. 20 ml의 접종 배양물 (단일 플레이팅된 콜로니로부터 생성됨)을 사용하여 50 μg/ml 카르베니실린 및 34 μg/ml 클로람페니콜을 함유하는 1 리터의 LB 배지에 접종하였다. 배양물을 37℃에서 A_{600} 0.6-1.0까지 성장시켰다. 1 mM 이소프로필-β-티오갈락토시드 (IPTG)로 유도한 후, 배양물을 4시간 동안 30℃에서 성장시키고, 30분 동안 >10,000 g 및 4℃에서 원심분리에 의해 수거하였다. 세포 펠릿을 -80℃에서 동결시켰다. 세포 펠릿을 울트라-투락스® 균질화기 (아이케이에이 웍스)를 사용하여 얼음 상에서 25 ml의 용해 완충제 (20mM NaH_2PO_4, 0.5 M NaCl, 1x 컴플리트 프로테아제 억제제 칵테일-EDTA 무함유 (로슈), ImM PMSF, pH 7.4) 중에 재현탁시켰다. 세포 용해는 모델 M-1 10S 마이크로플루다이저(MICROFLUIDIZER)® (마이크로플루이딕스 (Microfluidics))를 사용한 고압 균질화 (>18,000 psi)에 의해 달성하였다. 가용성 분획을 30분 동안 23,300 g, 4℃에서 원심분리에 의해 분리하였다. 상청액을 0.45 μm 필터를 통해 정화하였다. 정화된 용해물을 20 mM 인산나트륨/500 M NaCl pH 7.4로 사전-평형화된 히스트랩 칼럼 (GE) 상으로 로딩하였다. 이어서 칼럼을 25 칼럼 부피의 동일한 완충제, 이어서 20 칼럼 부피의 20mM 인산나트륨/500 M NaCl/ 25 mM 이미다졸, pH 7.4 및 이어서 35 칼럼 부피의 20mM 인산나트륨/500 M NaCl/40 mM 이미다졸, pH 7.4로 세척하였다. 15 칼럼 부피의 20 mM 인산나트륨/500 M NaCl/500 mM 이미다졸, pH 7.4로 단백질을 용리시키고, 분획을 A_{280}에서의 흡광도를 기반으로 하여 풀링하고, 1XPBS, 50 mM 트리스, 150mM NaCl; pH 8.5 또는 50 mM NaOAc; 150 mM NaCl; pH4.5에 대해 투석하였다. 0.22 μm에서의 여과에 의해 임의의 침전물을 제거하였다.

[0292] VII. 조성물

[0293] 본 발명은 추가로 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴 또는 그의 융합 단백질을 포함하는 조성물, 예컨대 제약 조성물 및 방사성제약 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 본질적으로 내독소 무함유이거나, 또는 적어도 적절한 규제 기관 (예를 들어, FDA)에 의해 결정 시 허용되는 수준 이하의 내독소를 함유한다.

[0294] 본 발명의 조성물은 경구 투여를 위한 환제, 정제, 캡슐, 액체 또는 지속 방출 정제; 정맥내, 피하 또는 비경구 투여를 위한 액체; 또는 국부 투여를 위한 겔, 로션, 연고, 크림, 또는 중합체 또는 다른 지속 방출 비히클의 형태일 수 있다.

[0295] 조성물의 제조를 위한 관련 기술분야에 널리 공지된 방법은, 예를 들어 문헌 ["Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20th ed., ed. A. R. Gennaro AR., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.)]에서 발견된다. 비경구 투여를 위한 조성물은, 예를 들어, 부형제, 멸균수, 염수, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 식물 기원의 오일 또는 수소화 나프탈렌을 함유할 수 있다. 생체적합성, 생분해성 락티드 중합체, 락티드/글리콜리드 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체는 화합물의 방출을 제어하는데 사용될 수 있다. 나노미립자 조성물 (예를 들어, 생분해성 나노입자, 고체 지질 나노입자, 리포솜)은 화합물의 생체분포를 제어하는데 사용될 수 있다. 다른 잠재적으로 유용한 비경구 전달 시스템은 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투 펌프, 이식가능 주입 시스템, 및 리포솜을 포함한다.

조성물 중의 화합물의 농도는 투여되는 약물의 투여량, 투여 경로, 및 조성물의 목적 (예를 들어, 예방적, 치료적, 진단적)을 포함한 수많은 인자에 따라 달라진다.

[0296] 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 완충제 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트란을 포함한 다른 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대-이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 트윈, 플루로닉(PLURONIC)™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다.

[0297] 본 발명의 폴리펩티드는 임의로 제약 산업에서 통상적으로 사용되는 제약상 허용되는 염, 예컨대 비-독성 산 부가염 또는 금속 착물로서 투여될 수 있다. 산 부가염의 예는 유기 산 예컨대 아세트산, 락트산, 파모산, 말레산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 숙신산, 벤조산, 팔미트산, 수베르산, 살리실산, 타르타르산, 메탄술폰산, 톨루엔술폰산 또는 트리플루오로아세트산 등; 중합체 산, 예컨대 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로스 등; 및 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산 인산 등을 포함한다. 금속 착물은 아연, 철 등을 포함한다. 한 예에서, 폴리펩티드는 열적 안정성을 증가시키기 위해 아세트산나트륨의 존재 하에 제제화된다.

[0298] 활성 성분은 또한, 예를 들어, 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조되는 마이크로캡슐, 예를 들어, 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐)에, 또는 마크로에멀젼에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

[0299] 지속-방출 제제가 제조될 수 있다. 지속 방출 제제의 적합한 예는 본원에 기재된 단백질을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐 형태이다. 지속-방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드 (미국 특허 번호 3,773,919), L-글루탐산 및 γ-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체 예컨대 루프론 데포(LUPRON DEPOT)™ (락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사가능한 마이크로구체), 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다. 중합체 예컨대 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산은 100일을 초과하여 분자를 방출할 수 있는 반면에, 특정 히드로겔은 단백질을 보다 짧은 기간 동안 방출한다. 캡슐화된 본원에 기재된 단백질이 장기간 동안 신체 내에 유지될 수 있는 경우에, 이는 37℃에서의 습기 노출로 인해 변성 또는 응집되어 생물학적 활성의 상실 및 면역원성의 가능한 변화를 초래할 수 있다. 수반되는 메카니즘에 따라 안정화를 위한 합리적인 전략이 고안될 수 있다. 예를 들어, 응집 메카니즘이 티오-디술피드 교환을 통한 분자간 S-S 결합 형성인 것으로 밝혀지면, 안정화는 술프히드릴 잔기의 변형, 산성 용액으로부터의 동결건조, 수분 함량의 제어, 적절한 첨가제의 사용, 및 특정 중합체 매트릭스 조성물의 개발에 의해 달성될 수 있다.

[0300] 경구 사용을 위한 본 발명의 조성물은 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와의 혼합물 중에 활성 성분(들)을 함유하는 정제를 포함한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 충전제 (예를 들어, 수크로스 및 소르비톨), 윤활제, 활택제, 및 항-부착제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 실리카, 수소화 식물성 오일 또는 활석)일 수 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 또한 저작성 정제로서, 또는 활성 성분이 불활성 고체 희석제와 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질과 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0301] 생체내 투여를 위해 사용될 수 있는 제약 조성물은 전형적으로 멸균이어야 한다. 이는 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우에, 이 방법을 사용한 멸균은 동결건조 및 재구성 전 또는 후에 수행될 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물은 동결건조 형태로 또는 용액으로 저장될 수 있다. 또한, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어 피하 주사 바늘에 의해 관통될 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알 내에 배치된다.

[0302] 제약 조성물이 제제화되면, 이는 용액, 현탁액, 겔, 에멀젼, 고체 또는 탈수되거나 동결건조된 분말로서 멸균

바이알 내에 저장될 수 있다. 이러한 제제는 즉석-사용가능한 형태 또는 투여 전에 재구성을 필요로 하는 형태(예를 들어, 동결건조)로 저장될 수 있다.

[0303] 본원의 조성물은 또한 치료할 특정한 적응증에 필요한 경우에 1종 초과의 활성 화합물, 바람직하게는 서로 유해한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는 것을 함유할 수 있다. 이러한 분자는 의도된 목적에 유효한 양으로 조합되어 적합하게 존재한다.

[0304] VIII. 생물물리학적 및 생화학적 특징화

[0305] PD-L1에 대한 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴의 결합은 평형 상수 (예를 들어, 해리, K_D) 및 동역학적 상수 (예를 들어, 온-레이크 상수, k_{on} 및 오프-레이트 상수, k_{off})의 관점에서 평가될 수 있다. 애드넥틴은 일반적으로 표적 분자에 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM, 200 pM, 또는 100 pM 미만의 K_D로 결합할 것이지만, 보다 높은 K_D 값이 허용될 수 있고, 여기서 k_{off}는 충분히 낮거나 또는 k_{on}은 충분히 높다.

[0306] 결합 친화도에 대한 시험관내 검정

[0307] PD-L1에 결합하고 길항작용하는 항-PD-L1 애드넥틴은 다양한 시험관내 검정을 사용하여 확인될 수 있다. 특정 실시양태에서, 검정은 다중 후보 애드넥틴을 동시에 스크리닝하는 것을 가능하게 하는 고처리량 검정이다.

[0308] 항-PD-L1 애드넥틴의 결합 친화도를 결정하기 위한 예시적인 검정은 용액 상 방법 예컨대 동역학적 배제 검정 (KinExA) (Blake et al., JBC 1996; 271:27677-85; Drake et al., Anal Biochem 2004; 328:35-43), 비아코어 시스템 (스웨덴 웁살라)에 의한 표면 플라즈몬 공명 (SPR) (Welford et al., Opt. Quant. Elect 1991; 23:1; Morton and Myszka, Methods in Enzymology 1998; 295:268) 및 균질 시간 분해 형광 (HTRF) 검정 (Newton et al., J Biomol Screen 2008; 13:674-82; Patel et al., Assay Drug Dev Technol 2008; 6:55-68)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0309] 특정 실시양태에서, 생체분자 상호작용은 300 nm까지의 표면의 굴절률에서의 변화로 인한 유리 지지체 상의 금박막의 표면에서 광의 공명각에서의 변화를 검출하기 위해 SPR을 사용하는 비아코어 시스템을 사용하여 실시간으로 모니터링할 수 있다. 비아코어 분석은 회합률 상수, 해리율 상수, 평형 해리 상수 및 친화도 상수를 생성한다. 결합 친화도는 비아코어 표면 플라즈몬 공명 시스템 (비아코어, 인크.)를 사용하여 회합률 및 해리율 상수를 평가함으로써 수득된다. 바이오센서 칩은 표적의 공유 커플링을 위해 활성화된다. 이어서 표적은 희석되고, 칩 상에 주입되어, 고정된 물질의 반응 단위로 신호를 수득한다. 공명 단위 (RU)의 신호는 고정된 물질의 질량에 비례하기 때문에, 이는 매트릭스 상의 고정된 표적 밀도의 범위를 나타낸다. 회합 및 해리 데이터는 전반적 분석에서 동시에 피팅되어 1:1 이분자 상호작용에 대한 순 속도 표현을 해석함으로써, k_{on}, k_{off} 및 R_{max} (포화에서의 최대 반응)에 대한 최적 피트 값을 산출한다. 결합, K_D의 평형 해리 상수는 SPR 측정으로부터 k_{off}/k_{on}으로서 계산된다.

[0310] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 실시예 2에 기재된 SPR 친화도 검정에서 500 nM 이하, 400 nM 이하, 300 nM 이하, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 90 nM 이하, 80 nM 이하, 70 nM 이하, 60 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 15 nM 이하, 10 nM 이하, 5 nM 이하, 또는 1 nM 이하의 K_D를 나타낸다.

[0311] 본원에 기재된 검정은 예시적이고, 단백질 사이의 결합 친화도를 결정하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법 (예를 들어, 형광 기반-전달 (FRET), 효소-연결된 면역흡착 검정 및 경쟁적 결합 검정 (예를 들어, 방사선 면역검정))이 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴의 결합 친화도를 평가하는데 사용될 수 있음을 이해하여야 한다.

[0312] IX. 항-PD-L1 애드넥틴에 의한 생체내 영상화

[0313] 영상화제

[0314] 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 또한 다양한 진단 및 영상화 용도에 유용하다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 생체 내에서 검출가능한 모이어티로 표지되고, 이러한 표지된 애드넥틴은, 예를 들어, 전신 영상화를 위한 생체내 영상화제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 대상체에서 PD-L1 양성 종양을 검출하는 방법은 검출가능한 표지에 연결된 항-PD-L1 애드넥틴을 대상체에게 투여하고, 적절한 시간 후에, 대상체에서 표지를 검출하는 것을 포함한다.

[0315] 항-PD-L1 애드넥틴 영상화제는 PD-L1의 증가된 수준과 연관된 장애 또는 질환, 예를 들어, 종양이 PD-L1을 선택적으로 과다발현하는 암을 진단하는데 사용될 수 있다. 유사한 방식으로, 항-PD-L1 애드넥틴은 대상체, 예를 들어, PD-L1 수준 및/또는 PD-L1 양성 세포 (예를 들어, 종양 세포)를 감소시키기 위해 치료되고 있는 대상체에서 PD-L1 수준을 모니터링하는데 사용될 수 있다. 항-PD-L1 애드넥틴은 변형의 존재 또는 부재 하에 사용될 수 있고, 검출가능한 모이어티의 공유 또는 비-공유 부착에 의해 표지될 수 있다.

[0316] 사용될 수 있는 검출가능한 모이어티는 방사성 작용제, 예컨대: 방사성 중금속 예컨대 철 킬레이트, 가돌리늄 또는 망가니즈의 방사성 킬레이트, 산소, 질소, 철, 탄소, 또는 갈륨의 양전자 방출체, ^{18}F, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{124}I, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{66}Ga, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{11}C, ^{111}In, ^{114m}In, ^{114}In, ^{125}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{123}I, ^{131}I, ^{123}I, ^{32}Cl, ^{33}Cl, ^{34}Cl, ^{74}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{78}Br, ^{89}Zr, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{86}Y, ^{90}Y, ^{177}Lu, ^{99}Tc, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{212}Pb, ^{225}Ac, 또는 ^{153}Sm을 포함한다.

[0317] 특정 실시양태에서, 방사성 작용제는 애드넥틴에 1개 이상의 아미노산 잔기에서 접합된다. 특정 실시양태에서, 1개 이상, 예컨대 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 또는 더 많은 수의 방사성핵종이 표지된 프로브에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 방사성핵종은 킬레이트화제에 의해 애드넥틴에 직접 부착된다 (예를 들어, 미국 특허 8,808,665 참조). 특정 실시양태에서, 방사성핵종은 이관능성 킬레이터 또는 접합 (BFC) 모이어티에 의해 애드넥틴에 접합된 보결분자단에 존재한다. 특정 실시양태에서, 방사성핵종 킬레이트화제 및/또는 접합 모이어티는 DFO, DOTA 및 그의 유도체 (CB-DO2A, 3p-C-DEPA, TCMC, 옥소-DO3A), DBCO, TE2A, CB-TE2A, CB-TE1A1P, CB-TE2P, MM-TE2A, DM-TE2A, 디암사르 및 유도체, NODASA, NODAGA, NOTA, NETA, TACN-TM, DTPA, 1B4M-DTPA, CHX-A"-DTPA, TRAP (PRP9), NOPO, AAZTA 및 유도체 (DATA), H_2데드파, H_4옥타파, H_2아자파, H_5데카파, H_6포스파, HBED, SHBED, BPCA, CP256, PCTA, HEHA, PEPA, EDTA, TETA, 및 TRITA 기반 킬레이트화제, 및 그의 가까운 유사체 및 유도체이다.

[0318] 특정 실시양태에서, 방사성핵종 킬레이팅 또는 접합 (BFC) 모이어티는 말레아미드-NODAGA 또는 말레아미드-DBCO이고, 이는 폴리펩티드의 C-말단 근처의 시스테인 잔기를 통해 폴리펩티드에 공유 부착될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 시스테인의 부가에 의해 그의 C-말단에서 변형된다. 예를 들어, PxCy는 아미노산 잔기 NYRT에 C-말단 연결될 수 있고, 여기서 P는 프롤린이고, C는 시스테인이고, x 및 y는 적어도 1인 정수이다. 그의 C-말단에 아미노산 잔기 PC를 갖는 예시적인 항-PD-L1 애드넥틴이 실시예에 제시된다. 말레이미드-NODAGA 또는 말레이미드-DBCO는 시스테인과 반응하여 각각 애드넥틴-NODAGA 또는 애드넥틴-DBCO를 생성할 수 있다.

[0319] 특정 실시양태에서, 방사성핵종 킬레이트화제는, 예를 들어, 무작위 표면 리신에서 부착될 수 있는 DFO이다.

[0320] 특정 실시양태에서, ^{64}Cu를 위한 킬레이터는 DOTA, NOTA, EDTA, Df, DTPA, 또는 TETA이다. 킬레이트화제 및 방사성핵종의 적합한 조합은 문헌 [Price et al., Chem Soc Rev 2014;43:260-90]에서 광범위하게 검토되어 있다.

[0321] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 애드넥틴은 PET 추적자 ^{18}F로 표지된다. ^{18}F는 1.8시간 방사성 반감기를 갖는 매력적인 PET 방사성핵종으로, 이는 PET 방사성핵종이 애드넥틴의 생물학적 반감기와 우수하게 매칭되어 환자에의 방사선 노출은 덜하면서 탁월한 영상을 생성하는, 동일자 영상화 도구를 제공한다. PD-L1 애드넥틴은, 실시예에 추가로 기재된 바와 같이, 보결분자단, 예컨대 [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 ([^{18}F]-FFPEGA)으로 표지될 수 있다. 실시예에 추가로 제시된 바와 같이, ^{18}F-표지된 항-PD-L1 애드넥틴은 특이적이고 효율적으로 마우스에서 인간 PD-L1 양성 종양 및 시노몰구스 원숭이에서 PD-L1 양성 종양을 표지하였다. 표지화 방법에 대한 구체적 세부사항은 하기 및 실시예에 제공된다.

[0322] 특정 실시양태에서, PD-L1 영상화제는, 예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같이, ^{64}Cu로 표지된 항-PD-L1 애드넥틴이다. ^{64}Cu는 킬레이트화제, 예컨대 NODAGA에 의해 애드넥틴에 연결될 수 있다. 실시예에 추가로 제시된 바와 같이, ^{64}Cu-표지된 항-PD-L1 애드넥틴은 특이적이고 효율적으로 마우스에서 인간 PD-L1 양성 종양 및 시노에서 PD-L1 양성 종양을 표지하였다.

[0323] 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴-기반 영상화제를 합성하기 위해 방사성핵종 예컨대 ^{64}Cu 및 ^{18}F로 폴리펩티드를 표지화하기 위한 다른 기술분야-인식 방법이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, US2014/0271467; 문헌 [Gill et

al., Nature Protocols 2011;6:1718-25; Berndt et al. Nuclear Medicine and Biology 2007;34:5-15, Inkster et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2013;23:3920-6]을 참조하고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0324] 특정 실시양태에서, PD-L1 영상화제는 영상화제의 혈액 PK를 작은 증분으로 증가시켜 항-PD-L1 애드넥틴 기반 영상화제의 영상화 콘트라스트를 증진시키거나 그의 결합력을 증가시키기 위해 PEG 분자 (예를 들어, 5KDa PEG, 6KDa PEG, 7KDa PEG, 8KDa PEG, 9KDa PEG, 또는 10KDa PEG)를 포함한다.

[0325] 투여 및 영상화

[0326] 특정 실시양태에서, 표지된 항-PD-L1 애드넥틴은 PD-L1-양성 세포 또는 조직, 예를 들어, PD-L1 발현 종양을 영상화하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 표지된 항-PD-L1 애드넥틴은 관심 조직 (예를 들어, PD-L1-발현 종양) 내로 표지된 애드넥틴을 흡수시키기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 대상체는 이어서, 사용된 특정한 방사성핵종에 적절한 시간 양 동안 영상화 시스템 예컨대 PET를 사용하여 영상화된다. 표지된 항-PD-L1 애드넥틴-결합된 PD-L1-발현 세포 또는 조직, 예를 들어, PD-L1-발현 종양이 이어서, 영상화 시스템에 의해 검출된다.

[0327] PD-L1 영상화제에 의한 PET 영상화는 PD-L1을 정성적으로 또는 정량적으로 검출하기 위해 사용될 수 있다. PD-L1 영상화제는 바이오마커로서 사용될 수 있고, 대상체에서의 PD-L1 양성 신호의 존재 또는 부재는, 예를 들어, 대상체가 주어진 요법, 예를 들어, 암 요법에 반응할 것인지, 또는 대상체가 요법에 반응하고 있는지 또는 그렇지 않은지를 나타낼 수 있다.

[0328] 특정 실시양태에서, 질환 (예를 들어, 종양)의 진행 또는 퇴행은 시간 또는 치료의 함수로서 영상화될 수 있다. 예를 들어, 종양의 크기는 암 요법 (예를 들어, 화학요법, 방사선요법)을 거치고 있는 대상체에서 모니터링될 수 있고, 종양의 퇴행의 정도는 표지된 항-PD-L1 애드넥틴의 검출을 기반으로 하여 실시간으로 모니터링될 수 있다.

[0329] 관심 세포 또는 조직 (예를 들어, 종양) 내로의 영상화제 (예를 들어, ^{18}F-애드넥틴 영상화제, ^{64}Cu-애드넥틴 영상화제)의 흡수를 발생시키는데 유효한 양은, 예를 들어, 숙주의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 및 식이; 투여 시간; 투여 경로; 사용된 특정 프로브의 배설 속도; 치료의 지속기간; 사용된 특정 조성물과 조합되어 또는 동시에 사용된 다른 약물의 존재; 및 다른 인자를 포함한, 다양한 인자에 의존할 수 있다.

[0330] 특정 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 조직의 영상화는 표지된 항-PD-L1 애드넥틴의 투여 전, 그의 투여 동안, 및 그의 투여 후에 이루어진다.

[0331] 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어, 인간, 개, 고양이, 유인원, 원숭이, 래트 또는 마우스이다.

[0332] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 PD-L1을 발현하는 폐, 심장, 신장, 간, 및 피부, 및 다른 기관, 또는 이들 기관과 연관된 종양의 PET 영상화를 위해 유용하다.

[0333] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 영상화제는 적어도 50%, 75%, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과의 콘트라스트를 제공한다. 실시예는 사용된 모든 항-PD-L1 애드넥틴이 2 이상의 PET 콘트라스트를 제공하고, 애드넥틴의 친화도는 중요하지 않았음을 제시한다.

[0334] 짧은 반감기 방사성핵종 (예를 들어, ^{18}F)에 의한 영상화 (예를 들어, PET)에 사용되는 경우에, 방사성표지된 항-PD-L1 애드넥틴은 바람직하게는 정맥내로 투여된다. 다른 투여 경로가 또한 적합하고, 이는 사용된 방사성핵종의 반감기에 의존한다.

[0335] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 영상화제는 본원에 개시된 항-PD-L1 영상화제를 대상체에게 투여하고, 영상화제를 검출함으로써 대상체에서 PD-L1 양성 세포를 검출하는데 사용되고, 검출된 영상화제는 대상체에서 PD-L1 양성 세포의 위치를 정의한다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 양전자 방출 단층촬영에 의해 검출된다.

[0336] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 영상화제는 본원에 개시된 항-PD-L1 영상화제를 대상체에게 투여하고, 영상화제를 검출함으로써 대상체에서 PD-L1 발현 종양을 검출하는데 사용되고, 검출된 영상화제는 대상체에서 종양의 위치를 정의한다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 양전자 방출 단층촬영에 의해 검출된다.

[0337] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 영상화제의 영상은 영상화제를 대상체에게 투여하고, 양전자 방출

단층촬영에 의해 영상화제의 생체내 분포를 영상화함으로써 수득된다.

[0338] PD-L1을 발현하는 세포 또는 조직을 본원에 기재된 항-PD-L1 영상화제와 접촉시키는 것, 및 PD-L1을 발현하는 조직을 양전자 방출 단층촬영을 사용하여 검출 또는 정량화하는 것을 포함하는, 상기 조직 또는 세포의 정량적 영상을 수득하는 방법이 본원에 개시된다.

[0339] 또한, PD-L1-발현 종양을 갖는 대상체에게 본원에 기재된 항-PD-L1 영상화제의 영상화-유효량을 투여하는 것, 및 양전자 방출 단층촬영을 사용하여 종양에서 상기 영상화제의 방사성 방출을 검출하는 것을 포함하는, PD-L1-발현 종양을 검출하는 방법이 본원에 개시되며, 여기서 방사성 방출은 종양에서 검출된다.

[0340] 또한,

[0341] (a) PD-L1-발현 종양의 존재의 진단을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 항-PD-L1 영상화제를 투여하는 것; 및

[0342] (b) 대상체의 적어도 일부의 방사성-영상을 수득하여 영상화제의 존재 또는 부재를 검출하는 것

[0343] 을 포함하는, 대상체에서 PD-L1-발현 종양의 존재를 진단하는 방법이 본원에 개시되며;

[0344] 여기서 배경을 초과하는 영상화제의 존재 및 위치는 질환의 존재 및 위치를 나타낸다.

[0345] 또한,

[0346] (a) PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행의 모니터링을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 항-PD-L1 영상화제를 제1 시점에 투여하고, 대상체의 적어도 일부의 영상을 수득하여 종양의 크기를 결정하는 것;

[0347] (b) 항종양 요법을 대상체에게 투여하는 것;

[0348] (c) 대상체에게 영상화제를 1개 이상의 후속 시점에 투여하고, 각각의 시점에서 대상체의 적어도 일부의 영상을 수득하는 것

[0349] 을 포함하는, 대상체에서 PD-L1-발현 종양에 대한 항종양 요법의 진행을 모니터링하는 방법이 본원에 개시되며;

[0350] 여기서 각각의 시점에서 종양의 치수 및 위치는 질환의 진행을 나타낸다.

[0351] PET 영상화

[0352] 전형적으로, PET 영상화 목적을 위해 약 1 mg 내지 200 mg 범위인 애드넥틴의 투여량을 단일 정맥내 주입으로서 수용자에게 제공하는 것이 바람직하지만, 상황이 좌우하는 바에 따라 더 낮은 또는 더 높은 투여량이 또한 투여될 수 있다. 전형적으로, 전형적인 성인의 경우에 단백질 또는 펩티드의 체표면적의 제곱 미터당 약 1 mg 내지 10 mg의 범위인 투여량을 수용자에게 제공하는 것이 바람직하지만, 상황이 좌우하는 바에 따라 더 낮은 또는 더 높은 투여량이 또한 투여될 수 있다. 영상화 목적을 위해 인간 대상체에게 투여될 수 있는 투여량 단백질 또는 펩티드의 예는 약 1 내지 200 mg, 약 1 내지 70 mg, 약 1 내지 20 mg, 및 약 1 내지 10 mg이지만, 더 높은 또는 더 낮은 용량이 사용될 수 있다.

[0353] 특정 실시양태에서, 투여는 1일에 약 0.005 μg/kg 체중 내지 약 50 μg/kg 체중, 통상적으로 0.02 μg/kg 체중 내지 약 3 μg/kg 체중의 방사성표지된 애드넥틴의 양으로 이루어진다. PET 추적자와 연관된 질량은 천연 동위원소의 형태로 존재한다 (예를 들어, ^{18}F PET 추적자의 경우에 ^{19}F). 본 발명의 조성물을 위한 특정한 분석 투여량은 방사성표지된 단백질 약 0.5 μg 내지 약 100 μg을 포함한다. 투여량은 통상적으로 방사성표지된 단백질 약 1 μg 내지 약 50 μg일 것이다.

[0354] 투여 요법은 방사성표지된 애드넥틴을 흡수한 조직 또는 세포의 뚜렷한 영상을 수득하기 위한 최적의 검출가능한 양을 제공하기 위해 조정된다. 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 방사성표지된 애드넥틴이 투여될 대상체를 위한 단일 투여량으로서 적합화된 물리적 이산 단위를 지칭한다. 본원에 기재된 투여 단위 형태에 대한 규격은 (a) 방사성표지된 애드넥틴의 표적화 부분의 고유한 특징; (b) 표적화될 조직 또는 세포; (c) 사용되는 영상화 기술에서 고유한 제한에 의해 좌우되고 그에 직접적으로 의존한다.

[0355] 방사성표지된 애드넥틴의 투여의 경우에, 사용되는 투여량은 질환 유형, 사용된 표적화 화합물, 대상체의 연령, 신체적 상태, 및 성별, 질환의 정도, 검사될 부위, 및 다른 것에 의존할 것이다. 특히, 대상체에의 노출 선량

에 대한 충분한 관리가 이루어져야 한다. 바람직하게는, 방사성표지 (예를 들어, ^{18}F 또는 ^{64}Cu)의 포화 용량이 환자에게 투여된다. 예를 들어, ^{18}F-표지된 애드넥틴의 방사능의 양은 통상적으로 3.7 메가베크렐 내지 3.7 기가베크렐, 및 바람직하게는 18 메가베크렐 내지 740 메가베크렐 범위이다. 대안적으로, 투여량은 예를 들어 밀리퀴리에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영상화 연구를 위해 투여된 ^{18}F 영상화의 양은 5 내지 10 mCi이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 1-5 mCi의 범위에서 방출을 생성시키기에 충분한 화합물의 양일 것이다.

[0356] 본원에 기재된 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에 대한 독성 없이, 특정한 환자의 세포 또는 조직, 조성물, 및 투여 방식에서 방사성표지된 애드넥틴의 목적하는 흡수를 달성하는데 유효한 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 그러나, 본 개시내용의 방사성표지된 애드넥틴의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 담당 의사 또는 다른 참석 전문가에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적 유효 용량 수준은, 예를 들어, 사용된 구체적 조성물의 활성; 사용된 구체적 조성물; 숙주의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간; 투여 경로; 사용된 구체적 화합물의 배설 속도; 치료 지속기간; 사용된 특정한 조성물과 조합되어 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료할 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 의존할 것이다. 특정 실시양태에서, 영상화를 필요로 하는 인간 대상체 내로 투여된 방사성표지된 애드넥틴의 양은 처방 의사에 의해 결정될 것이고, 투여량은 일반적으로 방사성핵종으로부터의 방출의 양에 따라 달라질 것이다.

[0357] 본원에 기재된 조성물은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법 중 1종 이상을 사용하여 1종 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 통상의 기술자가 인지하는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 본원에 기재된 방사성표지된 애드넥틴을 위한 바람직한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척추 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0358] 대안적으로, 본원에 기재된 방사성표지된 애드넥틴은 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어 비강내로, 경구로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다.

[0359] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방사성표지된 애드넥틴은 적절한 생체내 분포를 보장하기 위해 제제화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌 장벽 (BBB)은 많은 고도로 친수성인 화합물을 배제한다. 작용제는 그들을, 예를 들어, 리포솜 내에 제제화함으로써 BBB를 가로지를 수 있다. 리포솜을 제조하는 방법에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 4,522,811; 5,374,548; 및 5,399,331을 참조한다. 리포솜은 1개 이상의 모이어티를 포함할 수 있고, 이는 특이적 세포 또는 기관 내로 선택적으로 수송되어 표적화 약물 전달을 증진시킨다 (예를 들어, 문헌 [V.V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685] 참조). 예시적인 표적화 모이어티는 폴레이트 또는 비오틴 (예를 들어, 미국 특허 5,416,016 (Low et al.) 참조); 만노시드 (Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); 항체 (P.G. Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357:140; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); 계면활성제 단백질 A 수용체 (Briscoe et al. (1995) Am. J. Physiol. 1233:134); p120 (Schreier et al. (1994) J. Biol. Chem. 269:9090)을 포함하고; 또한 문헌 [K. Keinanen; M.L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; J.J. Killion; I.J. Fidler (1994)]을 참조한다.

[0360] 예시적인 PET 절차

[0361] 하기 예시된 절차는 임상에서 환자에 대한 PET 영상화 연구를 수행하는 경우에 사용될 수 있다. 방사성추적자 투여를 위해 20 G 2-인치 정맥 카테터가 반대측 척골 정맥에 삽입된다. PET 추적자의 투여는 종종 혈액 중 항-PD-L1 애드넥틴 농도의 최대 (T max) 또는 최소 (T min) 시간과 동시에 일어나도록 맞춰진다.

[0362] 환자를 PET 카메라에 위치시키고 방사성표지된 항-PD-L1 애드넥틴 예컨대 [^{18}F]-ADX_5417_E01 (<20 mCi)의 PET 추적자의 추적자 용량을 i.v. 카테터를 통해 투여한다. 동맥 또는 정맥 혈액 샘플을 PET 스캔 동안 15회의 적절한 시간 간격으로 취하여 혈장에서 비대사된 [^{18}F]-ADX_5417_E01의 PET 추적자의 분획을 분석하고 정량화한다. 영상을 최고 120분 동안 획득한다. 방사성추적자의 주사 10분 이내 및 영상화 세션의 말미에, 1 ml 혈액 샘플을 수득하여 PET 추적자 전에 투여할 수 있는 임의의 비표지된 항-PD-L1 애드넥틴의 혈장 농도를 결정한다.

[0363] 단층촬영 영상은 영상 재구성을 통해 수득된다. 방사성추적자의 분포를 결정하기 위해, 관심 영역 (ROI)을 폐, 간, 심장, 신장, 피부, 또는 다른 기관 및 조직 (예를 들어, 암 조직)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 재구성된 영상 위에 도시한다. 이들 영역에서의 시간의 경과에 따른 방사성추적자 흡수를 사용하여, 검사된 다양한 투여 패러다임에서 임의의 개입의 부재 하에 또는 비표지된 항-PD-L1 애드넥틴의 존재 하에 수득된 시간 활성 곡선 (TAC)을 생성한다. 데이터는 단위 부피당 단위 시간당 방사능으로 표현된다 (μci/cc/mCi 주입된 용량).

[0364] X. 항-PD-L1 애드넥틴에 의한 PD-L1의 검출

[0365] PD-L1을 생체내에서 검출하는 것에 더하여, 항-PDL1 애드넥틴, 예컨대 본원에 기재된 것을 사용하여 샘플에서 표적 분자를 검출할 수 있다. 방법은 샘플을 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴과 접촉시키는 것으로, 여기서 상기 접촉은 항-PD-L1 애드넥틴-표적 복합체가 형성되도록 하는 조건 하에 수행하는 것; 및 상기 복합체를 검출하여, 상기 샘플에서 상기 표적을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 검출은 임의의 관련 기술분야-인식된 기술, 예컨대, 예를 들어 방사선촬영, 면역학적 검정, 형광 검출, 질량 분광분석법, 또는 표면 플라즈몬 공명을 사용하여 수행할 수 있다. 샘플은 인간 또는 다른 포유동물로부터의 것일 수 있다. 진단 목적을 위한 적절한 작용제는 전신 영상화를 위한 방사성동위원소, 및 샘플 시험을 위한 방사성동위원소, 효소, 형광 표지 및 다른 적합한 항체 태그를 포함하는 검출가능한 표지이다.

[0366] 검출가능한 표지는, 콜로이드성 금과 같은 금속 졸을 포함하는 미립자 표지, 예를 들어 N_2S_2, N_3S 또는 N_4 유형의 펩티드성 킬레이트화제와 함께 제공되는 동위원소 예컨대 I^{125} 또는 Tc^{99}, 형광 마커, 비오틴, 발광 마커, 인광 마커 등을 포함하는 발색단, 뿐만 아니라 주어진 기질을 검출가능한 마커로 전환시키는 효소 표지, 및 예컨대 폴리머라제 연쇄 반응에 의한 증폭 후에 나타나는 폴리뉴클레오티드 태그를 포함하는, 시험관내 진단학 분야에서 현재 사용되는 임의의 다양한 유형일 수 있다. 비오티닐화 항체는 이어서 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합에 의해 검출가능할 것이다. 적합한 효소 표지는 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제 등을 포함한다. 예를 들어, 표지는 1,2 디옥세탄 기질 예컨대 아다만틸 메톡시 포스포릴옥시 페닐 디옥세탄 (AMPPD), 디소듐 3-(4-(메톡시스피로{1,2-디옥세탄-3,2'-(5'-클로로)트리시클로{3.3.1.1 3,7}데칸}-4-일) 페닐 포스페이트 (CSPD), 뿐만 아니라 CDP 및 CDP-스타(CDP-star)® 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다른 발광 기질, 예를 들어 적합한 란타나이드 예컨대 테르븀(III) 및 유로퓸(III)의 킬레이트의 전환 후에 화학발광의 존재 또는 형성을 측정함으로써 검출되는, 효소 알칼리성 포스파타제일 수 있다. 다른 표지는 상기 영상화 섹션에서 제시된 것을 포함한다. 검출 수단은 선택된 표지에 의해 결정된다. 표지 또는 그의 반응 생성물의 출현은 표지가 미립자이고 적절한 수준으로 축적된 경우에는 육안을 사용하여, 또는 분광광도계, 발광측정계, 형광계 등과 같은 기구를 모두 표준 관례에 따라 사용하여 달성할 수 있다.

[0367] 특정 실시양태에서, 접합 방법은 실질적으로 (또는 거의) 비-면역원성인 연결, 예를 들어 펩티드- (즉, 아미드-), 술피드-, (입체 장애), 디술피드-, 히드라존-, 및 에테르 연결을 생성한다. 이들 연결은 거의 비-면역원성이고, 혈청 내에서 합리적인 안정성을 제시한다 (예를 들어, 문헌 [Senter, P. D., Curr. Opin. Chem. Biol. 13 (2009) 235-244]; WO 2009/059278; WO 95/17886 참조).

[0368] 모이어티 및 애드넥틴의 생화학적 속성에 따라, 상이한 접합 전략이 이용될 수 있다. 모이어티가 자연 발생적이거나 또는 50 내지 500개 아미노산의 재조합 폴리펩티드인 경우에, 단백질 접합체의 합성을 위한 화학을 기재한 텍스트북에 표준 절차가 존재하고, 이는 통상의 기술자가 용이하게 따를 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hackenberger, C. P. R., and Schwarzer, D., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 47 (2008) 10030-10074] 참조). 한 실시양태에서, 말레인이미도 모이어티와 애드넥틴 또는 모이어티 내의 시스테인 잔기의 반응이 사용된다. 대안적으로, 애드넥틴의 C-말단에 대한 커플링이 수행된다. 단백질의 C-말단 변형은, 예를 들어 문헌 [Sunbul, M. and Yin, J., Org. Biomol. Chem. 7 (2009) 3361-3371]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 모이어티가 펩티드 또는 폴리펩티드인 경우에, 애드넥틴 및 모이어티는 임의로 본원에 개시된 링커에 의해, 표준 유전자 융합에 의해 융합될 수 있다.

[0369] 일반적으로, 부위 특이적 반응 및 공유 커플링은 천연 아미노산을, 존재하는 다른 관능기의 반응성과 직교하는 반응성을 갖는 아미노산으로 변환하는 것을 기반으로 한다. 예를 들어, 드문 서열 맥락 내의 특정 시스테인은 알데히드에서 효소적으로 전환될 수 있다 (문헌 [Frese, M. A., and Dierks, T., ChemBioChem. 10 (2009) 425-427] 참조). 주어진 서열 맥락에서 천연 아미노산과 특정 효소의 특이적 효소 반응성을 이용함으로써 목적하는 아미노산 변형을 수득하는 것이 또한 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Taki, M. et al., Prot. Eng. Des. Sel. 17 (2004) 119-126; Gautier, A. et al. Chem. Biol. 15 (2008) 128-136] 참조). C--N 결합의 프로테아제-촉매화

형성은 문헌 [Bordusa, F., Highlights in Bioorganic Chemistry (2004) 389-403]에 기재되어 있다.

[0370] 부위 특이적 반응 및 공유 커플링은 또한 말단 아미노산과 적절한 변형 시약의 선택적 반응에 의해 달성될 수 있다. N-말단 시스테인의 벤조니트릴과의 반응성 (문헌 [Ren, H. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 48 (2009) 9658-9662] 참조)을 사용하여 부위-특이적 공유 커플링을 달성할 수 있다. 천연 화학적 라이게이션은 또한 C-말단 시스테인 잔기에 의존할 수 있다 (Taylor, E. Vogel; Imperiali, B, Nucleic Acids and Molecular Biology (2009), 22 (Protein Engineering), 65-96). EP 1 074 563은 양으로 하전된 아미노산의 스트레치에 위치하는 시스테인보다 음으로 하전된 아미노산의 스트레치 내의 시스테인의 보다 신속한 반응을 기반으로 한 접합 방법을 기재한다.

[0371] 모이어티는 또한 합성 펩티드 또는 펩티드 모방체일 수 있다. 폴리펩티드가 화학적으로 합성되는 경우에, 직교 화학적 반응성을 갖는 아미노산이 이러한 합성 동안 혼입될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [de Graaf, A. J. et al., Bioconjug. Chem. 20 (2009) 1281-1295] 참조). 매우 다양한 직교 관능기가 존재하고 합성 펩티드 내로 도입될 수 있기 때문에, 이러한 펩티드와 링커의 접합은 표준 화학이다.

[0372] 단일-표지된 폴리펩티드를 수득하기 위해, 1:1 화학량론을 갖는 접합체가 크로마토그래피에 의해 다른 접합 부산물로부터 분리될 수 있다. 이 절차는 염료 표지된 결합 쌍 구성원 및 하전된 링커를 사용함으로써 용이해질 수 있다. 전하 및 분자량의 차이가 분리를 위해 사용될 수 있기 때문에, 이러한 종류의 표지되고 고도로 음으로 하전된 결합 쌍 구성원을 사용함으로써, 단일 접합된 폴리펩티드는 비-표지된 폴리펩티드 및 1개 초과의 링커를 보유하는 폴리펩티드로부터 용이하게 분리된다. 형광 염료는 표지된 1가 결합제와 같이, 비-결합 성분으로부터 복합체를 정제하는데 유용할 수 있다.

[0373] XI. ^{18}F-표지된 항-PD-L1 애드넥틴의 합성

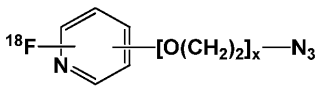
[0374] ^{18}F-표지된 항-PD-L1 애드넥틴은 먼저 ^{18}F 방사성표지된 보결분자단을 제조하고, 애드넥틴을 이관능성 킬레이트화제에 연결시키고, 이어서 이들 2종의 시약을 조합함으로써 합성될 수 있다 (예를 들어 도 9 참조).

[0375] ^{18}F 방사성표지된 보결분자단

[0376] 한 측면에서, 내수성 조건 하에 선택적으로 진행되는 아지드와 시클로옥틴 사이의 1,3-쌍극자 고리화첨가를 수반하는 생물직교 반응에 사용하기 위한, 보결분자단을 함유하는 ^{18}F-방사성표지된 화합물이 본원에 제공된다. 본원에 개시된 ^{18}F-방사성표지된 보결분자단은 100% 수성으로 가용성이고, 보결분자단을 본원에 개시된 항-PD-L1 애드넥틴에 연결하기 위한 유기 상이 필요하지 않다. 이러한 특색은 분해 및 응집 문제를 고려하면 심지어 소량의 유기 용매도 견딜 수 없는 항-PD-L1 애드넥틴에 보결분자단을 연결하기 위해 유기 상이 필요하지 않기 때문에 특히 유리하다.

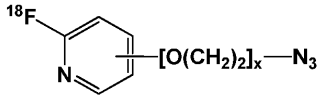
[0377] 추가적으로, 지방족 보결분자단과 달리, ^{18}F 플루오린화 반응은 UV로 모니터링될 수 있고, 본원에 기재된 ^{18}F-방사성표지된 보결분자단은 휘발성이 아니다. 더욱이, ^{18}F-방사성표지된 보결분자단은, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 구리 무함유 클릭 화학을 사용하여 항-PD-L1 애드넥틴 내로 혼입될 수 있고, 이에 따라 구리 매개 클릭 반응이 사용될 때 일부 생물제제에서 관찰되는 안정성 문제를 회피할 수 있다.

[0378] 한 측면에서, 하기 구조를 갖는 아지드에 공유 결합된 PEG화 ^{18}F-피리딘이 본원에 제공된다.

[0379] 

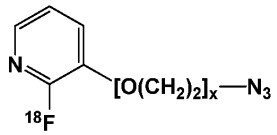
[0380] 여기서 x는 1 내지 8의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 2 내지 6의 정수이다. 일부 실시양태에서 x는 3 내지 5의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 4이다. 특정 실시양태에서, ^{18}F는 N 원자에 대해 오르토인 피리딘에 부착된다. 특정 실시양태에서, $[O(CH_2)_2]_x$ 모이어티는 피리딘 고리 상의 질소에 대해 1-3 배위에 존재한다. 특정 실시양태에서, $[O(CH_2)_2]_x$ 모이어티는 피리딘 고리 상의 질소에 대해 1-2 배위에 존재한다. 특정 실시양태에서, $[O(CH_2)_2]_x$ 모이어티는 피리딘 고리 상의 질소에 대해 1-4 배위에 존재한다.

[0381] 특정 실시양태에서, ^{18}F-방사성표지된 화합물은 하기 구조를 갖는다.

[0382] 

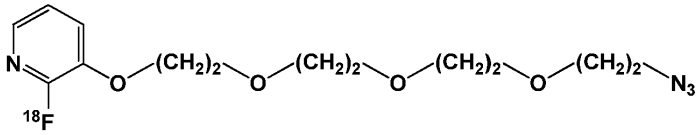
[0383] 여기서 x는 1 내지 8의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 2 내지 6의 정수이다. 일부 실시양태에서 x는 3 내지 5의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 4이다.

[0384] 특정 실시양태에서, ^{18}F-방사성표지된 화합물은 하기 구조를 갖는다.

[0385] 

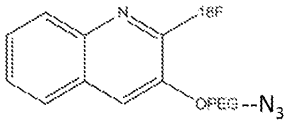
[0386] 여기서 x는 1 내지 8의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 2 내지 6의 정수이다. 특정 실시양태에서 x는 3 내지 5의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 4이다.

[0387] 특정 실시양태에서, ^{18}F-방사성표지된 화합물은 [^{18}F]3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 (^{18}F-FPPEGA)이고, 하기 구조를 갖는다.

[0388] 

[0389] 특정 실시양태에서, ^{18}F-방사성표지된 보결분자단은 플루오린화 반응을 방해하지 않는 피리딘 고리 상의 추가의 기를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 피리딘 고리에 대한 부가는 C_{1-6} 알킬 기, 예를 들어 메틸, 에틸 및 프로필을 포함한다.

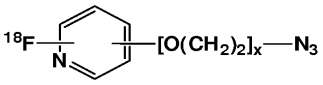
[0390] 특정 실시양태에서, ^{18}F-방사성표지된 보결분자단은 하기 구조를 갖는 융합된 고리계이다:

[0391] 

[0392] 여기서 "OPEG"는 $[O(CH_2)_2]_x$이고, x는 1 내지 8의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 2 내지 6의 정수이다. 특정 실시양태에서 x는 3 내지 5의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 4이다.

[0393] 본원에 기재된 ^{18}F-방사성표지된 보결분자단은 본원의 실시예에 기재된 화학 반응을 사용하여 생성될 수 있다.

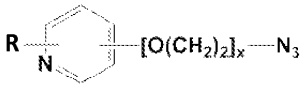
[0394] 또한 하기 구조를 갖는 아지드에 공유 결합된 PEG화 ^{18}F-피리딘을 제조하는 방법이 본원에 제공되며,

[0395] 

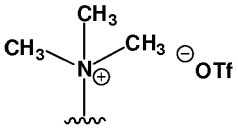
[0396] 여기서 x는 1 내지 8의 정수이고, 상기 방법은

[0397] (a) 하기 구조를 갖는 화합물 a의 용액을 제공하는 단계이며;

a



[0398]

[0399] 여기서 x는 1 내지 8의 정수이고, R은 NO_2, Br, F 또는  이고 피리딘 고리의 N 원자에 대해 오르토인 단계;

[0400] (b) ^{18}O물 중 ^{18}F, 4,7,13,16,21,24-헥사옥사-1,10-디아자비시클로[8.8.8]헥사코산 및 약염기의 혼합물을 제공하는 단계;

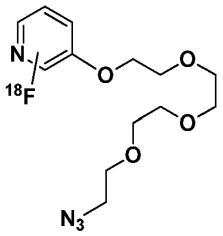
[0401] c) 단계 b)로부터의 혼합물을 건조시켜 고체를 형성하는 단계; 및

[0402] d) 단계 a)로부터의 용액을 단계 c)로부터의 고체와 반응시켜 ^{18}F-표지된 화합물을 형성하는 단계

[0403] 를 포함한다.

[0404] 특정 실시양태에서, 방법은 하기 구조 b를 갖는 ^{18}F-피리딘 보결분자단을 생성하고

b

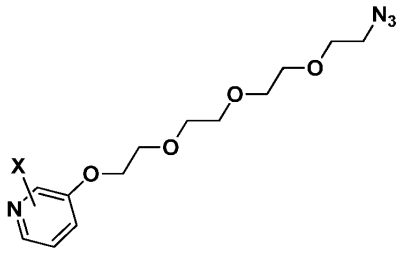


[0405]

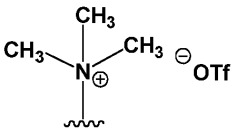
[0406] (여기서 ^{18}F는 N 원자에 대해 오르토임), 이는

[0407] a) 하기 구조의 화합물의 용액을 제공하는 단계이며;

c



[0408]

[0409] (여기서 X는 N 원자에 대해 오르토임) 여기서 X는 NO_2, Br 또는  인 단계;

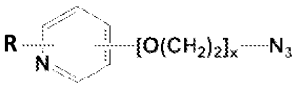
[0410] b) ^{18}O물 중 ^{18}F, 4,7,13,16,21,24-헥사옥사-1,10-디아자비시클로[8.8.8]헥사코산 및 약염기, 예컨대 K_2CO_3의 혼합물을 제공하는 단계;

[0411] c) 단계 b)으로부터의 혼합물을 건조시켜 고체를 형성하는 단계; 및

[0412] d) 단계 a)로부터의 용액을 단계 c)로부터의 고체와 반응시켜 ^{18}F-표지된 화합물을 형성하는 단계

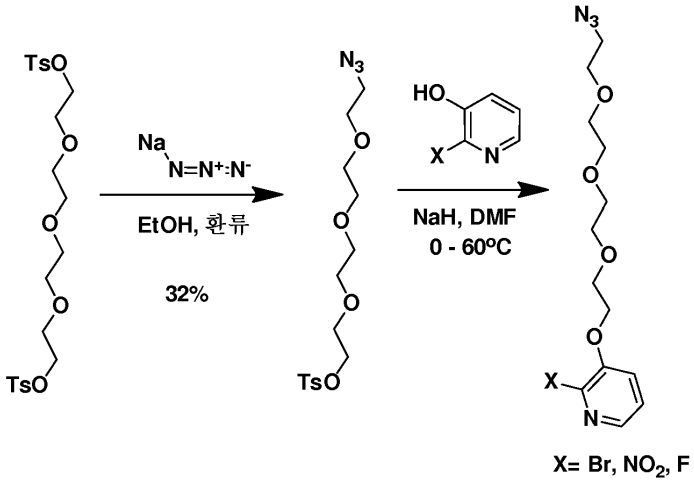
[0413] 를 포함한다.

[0414] 특정 실시양태에서, 방법은 하기 구조 a를 갖는 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하며, 이는



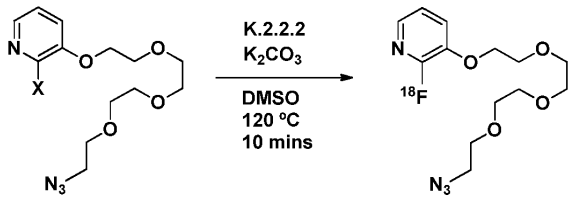
[0415]

[0416] 하기 제시된 반응식 I에 따른다:



[0417]

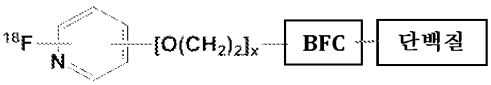
[0418] 특정 실시양태에서, 방법은 하기 반응 조건에 따라 d로부터 [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 (^{18}F-FPPEGA), e인 ^{18}F-피리딘 보결분자단을 생성하는 것을 포함한다.



[0419]

[0420] ^{18}F-방사성표지된 PD-L1 애드넥틴

[0421] 일부 측면에서, 하기 구조를 갖는 ^{18}F-방사성표지된 프로브 또는 작용제가 본원에 제공된다.



[0422]

[0423] 여기서 단백질은 PD-L1 애드넥틴이고, x는 1 내지 8의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 2 내지 6의 정수이다. 특정 실시양태에서 x는 3 내지 5의 정수이다. 일부 실시양태에서, x는 4이다.

[0424] BFC

[0425] 본원에 개시된 ^{18}F-방사성표지된 조성물에 사용될 수 있는 이관능성 킬레이팅 또는 접합 (BFC) 모이어티는 상업적으로 입수가능하거나 (예를 들어, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich); 클릭 케미스트리 툴스(Click Chemistry

Tools)), 또는 널리 공지된 화학 반응에 따라 합성될 수 있다.

[0426] 특정 실시양태에서, BFC는 시클로옥틴 기반 킬레이트화제 (예를 들어, DBCO, DIBO), DFO, DOTA 및 그의 유도체 (CB-DO2A, 3p-C-DEPA, TCMC, 옥소-DO3A), TE2A, CB-TE2A, CB-TE1A1P, CB-TE2P, MM-TE2A, DM-TE2A, 디암사르 및 유도체, NODASA, NODAGA, NOTA, NETA, TACN-TM, DTPA, 1B4M-DTPA, CHX-A"-DTPA, TRAP (PRP9), NOPO, AAZTA 및 유도체 (DATA), H_2데드파, H_4옥타파, H_2아자파, H_5데카파, H_6포스파, HBED, SHBED, BPCA, CP256, PCTA, HEHA, PEPA, EDTA, TETA, 및 TRITA 기반 킬레이트화제, 및 그의 가까운 유사체 및 유도체로부터 선택된다. 킬레이트화제 및 방사성핵종의 적합한 조합은 문헌 [Price et al., Chem Soc Rev 2014;43:260-90]에 광범위하게 기재되어 있다.

[0427] 특정 실시양태에서, BFC는 표적화 단백질 또는 펩티드 상에서 아민, 카르복실, 카르보닐 또는 티올 관능기와 공유 결합을 형성하는 반응성 기를 포함하는 시클로옥틴이다. 시클로옥틴 상의 반응성 기는 에스테르, 산, 히드록실 기, 아미노옥시 기, 말레이미드, α-할로겐케톤 및 α-할로겐아세트아미드를 포함한다.

[0428] 특정 실시양태에서, BFC는 디벤조시클로옥틴 (DIBO), 비아릴아자시클로옥티논 (BARAC), 디메톡시아자시클로옥틴 (DIMAC) 및 디벤조시클로옥틴 (DBCO)인 시클로옥틴이다. 특정 실시양태에서, 시클로옥틴은 DBCO이다.

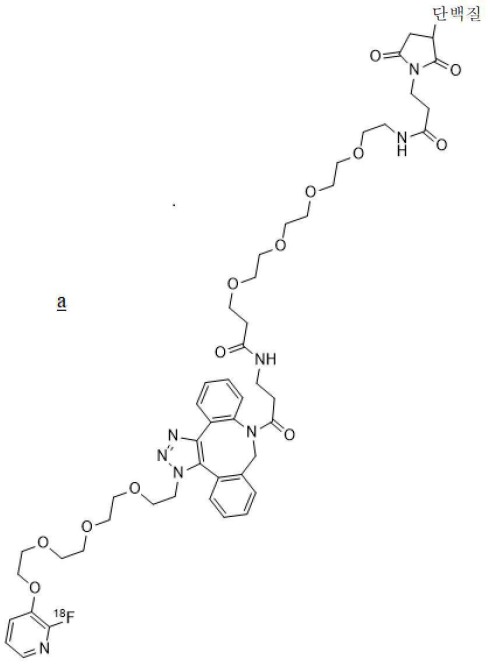
[0429] 특정 실시양태에서, 시클로옥틴은 친수성 폴리에틸렌 글리콜 $(PEG)_y$ 스페이서 아암을 포함하며, 여기서 y는 1 내지 8의 정수이다. 특정 실시양태에서, y는 2 내지 6의 정수이다. 특정 실시양태에서, y는 4 또는 5이다.

[0430] 특정 실시양태에서, BFC는 1급 아민 (예를 들어, 리신 잔기의 측쇄 또는 아미노실란-코딩된 표면)과 특이적이고 효율적으로 반응하는 DBCO-PEG4-NHS-에스테르 또는 DBCO-술포-NHS-에스테르이다. 특정 실시양태에서, BFC는 활성화제 (예를 들어 EDC)의 존재 하에 1급 또는 2급 아민 기와 반응하여 안정한 아미드 결합을 형성할 수 있는 말단 카르복실산 (-COOH)을 갖는 DBCO-PEG4-산이다. 특정 실시양태에서, BFC는 활성화제 (예를 들어 EDC, 또는 DCC)의 존재 하에 카르복실 기와 또는 활성화된 에스테르 (예를 들어 NHS 에스테르)와 반응하여 안정한 아미드 결합을 형성하는 DBCO-PEG4-아민이다.

[0431] 특정 실시양태에서, BFC는, 예를 들어, 폴리펩티드의 C-말단 또는 그 근처에서 시스테인 잔기 상의 술프히드릴 기와 반응하는 DBCO-PEG4-말레이미드이다.

[0432] 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 시스테인의 부가에 의해 그의 C-말단에서 변형된다. 예를 들어, P_mC_n은 폴리펩티드의 C-말단 아미노산 잔기에 연결될 수 있고, 여기서 P는 프롤린이고, C는 시스테인이고, m은 적어도 0인 정수이고, n은 적어도 1인 정수이다. 이러한 변형을 위한 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0433] 특정 실시양태에서, ^{18}F-방사성표지된 프로브 또는 작용제는 하기 구조 a를 갖는다.

[0434] 

[0435] 여기서 BFC는 시스테인 잔기에서 단백질 (예를 들어, 항-PD-L1 애드넥틴)에 접합된다.

[0436] 본원에 기재된 ^{18}F-방사성표지된 표적화제는 본원에 기재된 절차에 따라 생체내에서의 직접 사용에 적합한 매질 (예를 들어, 염수) 중 생물직교, 금속 유리 클릭 화학을 사용하여 생성된다.

[0437] XII. 치료 방법

[0438] 항-PD-L1 애드넥틴을 사용한 암 환자의 면역요법

[0439] PD-L1은 고형 종양 내에서 상향조절되는 1차 PD-1 리간드이고, 여기서 이는 PD-1-양성, 종양-침윤 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T-세포 각각의 시토카인 생성 및 세포용해 활성을 억제할 수 있다 (Dong et al., 2002; Hino et al., 2010; Taube et al., 2012). 이들 특성은 PD-L1을 암 면역요법을 위한 유망한 표적으로 만든다. 예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO2013/173223에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 면역요법에 의한 임상 시험은, 면역 억제 리간드 PD-L1의 mAb 차단이, 광범위한 선행 요법을 받은 환자를 포함한, 전이성 NSCLC, MEL, RCC 및 OV를 갖는 환자에서 지속적인 종양 퇴행 및 장기간 (> 24주) 질환 안정화 둘 다를 발생시킨다는 것을 입증하였다. 따라서, 예를 들어, PD-L1 애드넥틴을 사용하여 PD-L1을 표적화하는 것은 항-종양 반응을 도출하는데 적합하다.

[0440] WO2013/173223에 개시된 임상 데이터를 기반으로 하여, 대상체에게 본원에 기재된 치료 유효량의 PD-L1 애드넥틴을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암에 걸린 대상체의 면역요법을 위한 방법이 본원에 기재된다. 개시내용은 또한 대상체에게 본원에 기재된 PD-L1 애드넥틴을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0441] PD-L1을 표적화함으로써 암을 갖는 대상체를 치료하는 상세한 방법이 WO2013/173223에 기재되어 있다.

[0442] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 사용하기에 적합한 본원에 기재된 PD-L1 애드넥틴은 하기 특색 중 1종 이상을 갖는다: 인간 PD-L1에 대한 고친화도, T-세포 증식의 증가, 예를 들어 T 세포로부터의 IL-2 분비의 증가, 예를 들어 T 세포로부터의 인터페론-γ 생산의 증가, PD-L1의 PD-1에 대한 결합의 억제, 및 T 세포 이펙터 세포 및/또는 수지상 세포에 대한 T 조절 세포의 억제 효과의 역전.

[0443] 애드넥틴 약물 접합체 (애드넥틴-DC)

[0444] 본원에 기재된 애드넥틴은 시스테인, 예를 들어, C-말단 시스테인을 통해 치료제에 접합되어 면역접합체 예컨대 애드넥틴-약물 접합체 ("애드넥틴-DC")를 형성할 수 있다.

[0445] 애드넥틴-DC에서, 애드넥틴은 약물에 접합되고, 애드넥틴-DC는 애드넥틴을 그의 항원을 발현하는 표적 세포, 예컨대 암 세포로 지시하는 표적화제로서 기능한다. 바람직하게는, 항원은 종양 연관 항원, 즉, 암 세포에 의해 고유하게 발현되거나 과다-발현되는 것이다. 약물은 표적 세포 내부에서 또는 그 부근에서 방출되어 치료제로서 작용한다. 예를 들어, 암 요법에서 항체와 함께 사용되는 것으로서 약물 접합체의 작용 메카니즘 및 용도에 대한 검토에 대해서는, 문헌 [Schrama et al., Nature Rev. Drug Disc. 2006, 5, 147]을 참조한다.

[0446] 약물 접합체에 사용하기에 적합한 치료제는 항대사물, 알킬화제, DNA 작은 홈 결합제, DNA 삽입제, DNA 가교제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 핵 유출 억제제, 프로테아솜 억제제, 토포이소머라제 I 또는 II 억제제, 열 쇼크 단백질 억제제, 티로신 키나제 억제제, 항생제, 및 항유사분열제를 포함한다. 애드넥틴-DC에서, 애드넥틴 및 치료제는 바람직하게는 절단가능한 링커, 예컨대 펩티딜, 디술피드, 또는 히드라존 링커를 통해 접합된다. 보다 바람직하게는, 링커는 펩티딜 링커 예컨대 Val-Cit, Ala-Val, Val-Ala-Val, Lys-Lys, Pro-Val-Gly-Val-Val (서열식별번호: 169), Ala-Asn-Val, Val-Leu-Lys, Ala-Ala-Asn, Cit-Cit, Val-Lys, Lys, Cit, Ser, 또는 Glu이다. 애드넥틴-DC는 그의 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 7,087,600; 6,989,452; 및 7,129,261; PCT Publications WO 02/096910; WO 07/038658; WO 07/051081; WO 07/059404; WO 08/083312; 및 WO 08/103693; 미국 특허 공개 20060024317; 20060004081; 및 20060247295에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다. 링커는 폴리펩티드의 시스테인, 예를 들어 폴리펩티드의 C-말단의 또는 그 근처의 시스테인, 예를 들어 폴리펩티드의 C-말단 아미노산 잔기에 부착된 P_mC_n 모이어티의 시스테인에 그 자체로 연결, 예를 들어 말레이미드 화학을 사용하여 예를 들어 공유 연결될 수 있고, 여기서 m은 적어도 0 (예를 들어, 0, 1 또는 2)인 정수이고 n은 적어도 1 (예를 들어, 1 또는 2)인 정수이다. 예를 들어, 링커는 시스테인, 예컨대 애드넥틴의 C-말단 영역 내의 시스테인, 예를 들어 애드넥틴-DC-P_mC_n의 PC 내의 C-말단 시스테인에 공유 연결될 수 있고, 여기서 m 및 n은 독립적으로 적어도 1인 정수이다. 예를 들어, 링커는 애드넥틴-DC-PmCn에 연결될 수 있고, 여기서 P는 프롤린이고, C는 시스테인이고, m 및 n은 적어도 1인 정수, 예를 들어 1-3이다. 특정 실시양태에서, m

은 0이고, 즉, 시스테인은 프롤린에 선행하지 않는다. 시스테인에 대한 라이게이션은 말레이미드 화학을 사용하여 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Taylor, E. Vogel; Imperiali, B, Nucleic Acids and Molecular Biology (2009), 22 (Protein Engineering), 65-96]). 링커를 애드넥틴 상의 시스테인에 부착하기 위해, 링커는 예를 들어 말레인이미도 모이어티를 포함할 수 있고, 이 모이어티는 이어서 시스테인과 반응하여 공유 결합을 형성한다. 특정 실시양태에서, 시스테인 주위의 아미노산은 화학 반응을 용이하게 하기 위해 최적화된다. 예를 들어, 시스테인은 양으로 하전된 아미노산의 스트레치에 의해 둘러싸인 시스테인에 비해 더 신속한 반응을 위해 음으로 하전된 아미노산에 의해 둘러싸일 수 있다 (EP 1 074 563).

[0447] 암 치료를 위해, 약물은 바람직하게는 표적화된 암 세포의 사멸을 유발하는 세포독성 약물이다. 애드넥틴-DC에 사용될 수 있는 세포독성 약물은 하기 유형의 화합물 및 그의 유사체 및 유도체를 포함한다:

[0448] (a) 에네디인 예컨대 칼리케아미신 (예를 들어, 문헌 [Lee et al., J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3464 and 3466] 참조) 및 운시알라마이신 (예를 들어, Davies et al., WO 2007/038868 A2 (2007) 및 Chowdari et al., US 8,709,431 B2 (2012) 참조);

[0449] (b) 튜부리신 (예를 들어, Domling et al., US 7,778,814 B2 (2010); Cheng et al., US 8,394,922 B2 (2013); 및 Cong et al., US 2014/0227295 A1 참조);

[0450] (c) CC-1065 및 두오카르마이신 (예를 들어, Boger, US 6,5458,530 B1 (2003); Sufi et al., US 8,461,117 B2 (2013); 및 Zhang et al., US 2012/0301490 A1 (2012) 참조);

[0451] (d) 에포틸론 (예를 들어 Vite et al., US 2007/0275904 A1 (2007) 및 US RE42930 E (2011) 참조);

[0452] (e) 아우리스타틴 (예를 들어, Senter et al., US 6,844,869 B2 (2005) 및 Doronina et al., US 7,498,298 B2 (2009) 참조);

[0453] (f) 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 이량체 (예를 들어, Howard et al., US 2013/0059800 A1(2013); US 2013/0028919 A1 (2013); 및 WO 2013/041606 A1 (2013) 참조); 및

[0454] (g) 메이탄시노이드 예컨대 DM1 및 DM4 (예를 들어, Chari et al., US 5,208,020 (1993) 및 Amphlett et al., US 7,374,762 B2 (2008) 참조).

[0455] PD-L1 애드넥틴에 의해 치료가능한 예시적인 암

[0456] 본원에 기재된 PD-L1 애드넥틴은 일반적으로 면역-반응성인 것으로 간주되지 않는 치료-불응성 전이성 NSCLC를 포함한, 광범위한 암의 치료에 사용하는데 적합할 수 있다. 본원에 기재된 PD-L1 애드넥틴을 사용하여 치료될 수 있는 예시적인 암은 MEL (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), RCC, 편평 NSCLC, 비-편평 NSCLC, CRC, 난소암 (OV), 위암 (GC), 유방암 (BC), 췌장 암종 (PC), 및 식도의 암종을 포함한다. 추가적으로, 본원에 기재된 PD-L1 애드넥틴은 불응성 또는 재발성 악성종양을 치료하는데 사용하기에 적합하다.

[0457] WO2013/173223에 개시된 항-PD-L1 면역요법의 매우 광범위한 적용가능 적응증을 기반으로 하여, PD-L1 애드넥틴을 사용하여 치료될 수 있는 암의 비제한적 예는 골암, 피부암, 두경부암, 유방암, 폐암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 신암, 자궁암, 거세-저항성 전립선암, 결장암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 난소, 위장관 및 유방 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함한 만성 또는 급성 백혈병, 소아기 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 다발성 골수종, 석면에 의해 유발된 것을 포함한 환경적으로 유발된 암, 전이성 암 및 상기 암의 임의의 조합을 포함한다. PD-L1 애드넥틴은 또한 전이성 암의 치료에 치료가능하다.

[0458] PD-L1 애드넥틴과의 조합 요법

[0459] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 PD-L1 애드넥틴은 면역원성 작용제, 예를 들어 암성 세포의 제제, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩티드, 및 탄수화물 분자 포함), 항원-제시 세포 예컨대 종양-연관 항원을 보유하는 수지상 세포, 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포 (He et ah, 2004)와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MARTI 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다.

PD-L1 차단이 또한, 화학요법적 요법, 방사선, 수술, 호르몬 박탈 및 혈관신생 억제제를 포함한 표준 암 치료, 뿐만 아니라 또 다른 면역요법 항체 (예를 들어, 항-PD-1, 항-CTLA-4, 및 항-LAG-3 Ab)와 효과적으로 조합될 수 있다.

[0460] 항-PD-L1 애드넥틴의 의약 및 용도

[0461] 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 PD-1/PD-L1 경로로부터의 신호전달을 억제하여 그에 의해 암을 앓는 대상체에서 내인성 면역 반응을 강화하기 위한 의약의 제조를 위해 사용될 수 있다. 본 개시내용은 또한 암을 앓는 대상체의 면역요법을 위한 의약의 제조를 위한 본원에 기재된 임의의 항-PD-L1 애드넥틴의 용도를 제공한다. 개시내용은 본원에 기재된 PD-L1 애드넥틴을 사용하는 치료 방법의 모든 실시양태에 상응하는 본원에 기재된 임의의 항-PD-L1 애드넥틴의 의학적 용도를 제공한다.

[0462] 또한, PD-1/PD-L1 경로로부터의 신호전달을 억제함으로써 암을 앓는 대상체에서 내인성 면역 반응을 강화하는 것을 포함하는, 암을 앓는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 항-PD-L1 애드넥틴이 본원에 기재된다. 개시내용은 추가로 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 파괴하는 것을 포함하는 암을 앓는 대상체의 면역요법에 사용하기 위한 항-PD-L1 애드넥틴을 제공한다. 이들 항-PD-L1 애드넥틴은 본원에 기재된 전체 범위의 암에 대해 또는 그의 면역요법에서 내인성 면역 반응을 강화하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 암은 MEL (예를 들어, 전이성 악성 MEL), RCC, 편평 NSCLC, 비-편평 NSCLC, CRC, 난소암 (OV), 위암 (GC), 유방암 (BC), 췌장 암종 (PC), 및 식도 암종을 포함한다.

[0463] 감염성 질환

[0464] 또한 특정한 독소 또는 병원체에 노출된 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 예를 들어, 특정 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴을 투여하여 대상체가 감염성 질환에 대해 치료되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0465] 상기 논의된 바와 같이 종양에 대한 그의 적용과 유사하게, 애드넥틴-매개 PD-L1 차단을 단독으로 사용하거나, 또는 아주반트로서, 백신과 조합해서 사용하여 병원체, 독소 및/또는 자기-항원에 대한 면역 반응을 강화할 수 있다. 이러한 치료 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 유효한 백신이 없는 병원체, 또는 통상적인 백신이 덜 완전하게 유효한 병원체를 포함한다. 이들은 HIV, 간염 (A, B, 및 C형), 인플루엔자 (Influenza), 헤르페스(Herpes), 지아르디아(Giardia), 말라리아(Malaria), 리슈마니아(Leishmania), 스타필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. PD-L1 차단은 감염 과정에 걸쳐 변경된 항원을 제시하는 작용제 예컨대 HIV에 의해 확립된 감염에 대해 특히 유용하다. 이들 항원 상의 신규 에피토프는 항-PD-L1 애드넥틴 투여 시 외래로서 인식되므로, PD-1/PD-L1 경로를 통한 음성 신호에 의해 약화되지 않는 강력한 T 세포 반응을 유발한다.

[0466] 상기 방법에서, PD-L1 차단은 관련 기술분야에 공지된 다른 형태의 면역요법, 예컨대 시토카인 치료 (예를 들어, 인터페론, GM- CSF, G-CSF 또는 IL-2의 투여)와 조합할 수 있다.

[0467] XIII. 키트 및 제조 물품

[0468] 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 본원에 기재된 치료 또는 진단 방법에서의 사용에 대한 지침서와 함께 미리 결정된 양의 시약의 패키지된 조합인 키트에 제공될 수 있다.

[0469] 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 장애 또는 상태의 치료 또는 예방에, 또는 본원에 기재된 검출 방법에 사용하는데 유용한 물질을 함유하는 제조 물품이 제공된다. 제조 물품은 용기 및 라벨을 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 시린지 및 시험 튜브를 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 생체내 영상화를 위한 본원에 기재된 조성물을 수용할 수 있고, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 조성물 중의 활성제는 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴이다. 제조 물품은 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 덱스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 시린지, 및 사용에 대한 지침서를 갖는 패키지 삽입물을 포함한, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0470] 특정 실시양태에서, 키트는 ^{18}F 표지된 항-PD-L1 애드넥틴 생체내 영상화제, 예컨대 본원에 추가로 기재된 바와 같은 PD-L1 애드넥틴-PEG4-DBCO-^{18}F를 형성하는데 필요한 1종 이상의 시약을 포함한다. 예를 들어, 키트는 항-

PD-L1 애드넥틴-PEG-4-DBCO를 포함하는 제1 바이알 및 [^{18}F]FPPEGA를 포함하는 제2 바이알을 포함할 수 있다. 키트는 항-PD-L1 애드넥틴-PEG-4-DBCO를 포함하는 제1 바이알, 4-PEG-토실-아지드를 포함하는 제2 바이알 및 O^{18} 물 중 ^{18}F를 포함하는 제3 바이알을 포함할 수 있다. 키트는 추가로 바이알, 용액 및 PD-L1 애드넥틴-PEG4-DBCO-^{18}F의 제조에 필요한 임의적인 추가의 시약을 포함할 수 있다. 유사하게, 키트는 ^{64}Cu 표지된 항-PD-L1 애드넥틴을 형성하는데 필요한 시약, 예컨대 본원에 기재된 시약을 포함할 수 있다.

[0471] 참조로 포함

[0472] 특허 문서 및 웹사이트를 포함한 본원에 기재된 모든 문서 및 참고문헌은 전체적으로 또는 부분적으로 본 문서에 기록된 것과 동일한 정도로 본 문서에 참조로 개별적으로 포함된다.

[0473] 본 발명은 이제 하기 실시예를 참조하여 기재되며, 이는 단지 예시적이고 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명이 상세하게 그의 구체적 실시양태와 관련하여 기재되지만, 본 발명의 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 그에 이루어질 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0474] 실시예

[0475] 실시예 1: PD-L1 결합 애드넥틴의 확인

[0476] 항-PD-L1 애드넥틴을 인간 PD-L1 단백질로 스크리닝된 애드넥틴 라이브러리로부터 단리하거나, 또는 라이브러리에서 확인된 클론으로부터 프로퓨전에 의해 친화도 성숙시켰다. 이들 애드넥틴, 뿐만 아니라 "PC" 변형된 C-말단을 갖는 변이체의 전장 서열, 코어 서열, BC, DE 및 FG 루프 서열을 도 1 및 표 3에 나타낸다.

[0477] 예를 들어, 고-친화도, 항-PD-L1 애드넥틴, ADX_5322_A02 ("A02")를 ATI-964 애드넥틴을 친화도-성숙시켜 수득하였다. 루프 BC, DE, 또는 FG 내의 잔기를 코딩하는 각각의 뉴클레오티드 위치에 비-야생형 뉴클레오티드의 작은 분획을 도입함으로써 ATI-964를 코딩하는 유전자를 재-다양화하였다. ATI-964와 관련된 애드넥틴 서열의 생성된 라이브러리를 이어서, 고-엄격도 조건 하에서의 인간 PD-L1에 대한 결합에 대해 프로퓨전 (mRNA 디스플레이)에 의한 시험관내 선택에 적용하였다. 선택 완결 후에 풍부화된 클론을 서열분석하고, HTPP 포맷으로 발현하고, PD-L1에 결합하는 그의 능력 및 그의 단량체성 분획을 스크리닝하였다. PD-L1에 대한 친화도 및 강건한 생물물리학적 특성의 최고 조합을 갖는 클론을 처음에는 C-말단 서열 NYRTPCH6 (형태는 ADX_5322_A02로서 확인됨), 및 나중에는 C-말단 서열 NYRTPC로 C-말단 시스테인을 포함하도록 돌연변이시켰다.

[0478] 친화도-성숙 ATI-967에 대해 동일한 과정을 거쳐 애드넥틴 ADX_5417_E01을 생성하였다. 유사하게, 친화도 성숙된 ATI_1760_C02, ATI_1760_E01 ("E01") 및 ATI_1760_F01을 ATI_1422_G05의 친화도 성숙에 의해 수득하였다.

[0479] 추가의 항-인간 PD-L1 애드넥틴을 단리하였다. 그의 서열은 표 3에 제시된다.

[0480] his-태그부착된 항-PD-L1 애드넥틴의 발현 및 정제

[0481] 모든 DNA 구축물은 N-말단 his 태그에 이어 TVMV 인식 서열을 함유하였다. 상기 문헌에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴을 위한 발현 플라스미드 (pET-28 NM 벡터)로 BL21(DE3) 세포 (뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs))를 형질전환시켰다. 세포를 1L 진탕 플라스크 내의 밤샘 발현 자가유도 배지 (노바젠(Novagen))에서 37℃에서 6시간 동안 이어서 20℃에서 16시간 동안 220 RPM에서 성장시켰다. 세포를 원심분리에 의해 수거하고, PBS pH 7.2 중에 현탁시켰다. 세포를 기계적으로 용해하고, 이어서 원심분리에 의해 정화하였다. 가용성 분획은 Ni-NTA 아가로스 수지 (퀴아젠(Qiagen))에의 중력 공급에 의해 결합되었고, 이를 20mM 트리스 + 10 mM 이미다졸 pH 8.0에 이어서 20mM 트리스 + 40 mM 이미다졸 pH 8.0으로 세척하고, 20mM 트리스 + 400 mM 이미다졸 pH 8.0으로 용리시켰다. 니켈 용리액을 애드넥틴의 1:23-배 몰 과량으로 TVMV 프로테아제와 섞었다. TVMV-애드넥틴 용리 혼합물을 20mM 트리스 pH 8.0에 대해 4℃에서 16시간 동안 투석시켰다. TVMV 프로테아제 및 절단된 his 태그 단편을 분리하기 위해, 샘플을 10mL HisTrap FF 칼럼 (지이 헬스케어(GE Healthcare)) 상에 로딩하고, 관통 분획을 수집하였다.

[0482] 실시예 2: PD-L1 애드넥틴의 생물물리학적 평가

[0483] ATI-1420D05, ATI-1420D05, AT1-1421E04 및 ATI-1422G05, ATI_1760_C02, ATI_1760_E01 및 ATI_1760_E01의 결합 특성을 평가하였다.

[0484] 표 1: 항-PD-L1 애드넥틴의 결합 특성

서열 명칭	SEQ ID	K_D(nM)
ATI-1420B09		2.5
ATI-1420D05		9.5
AT1-1421E04		5.6

[0485]

[0486] 비아코어에 의해 결정된 바와 같은, 정제된 ATI-964, ATI-967, ATI-968, ADX_5322_A02, 및 ADX_5417_E01 애드넥틴의 인간 또는 시노 PD-L1에 대한 결합 특성을 표 2에 제시한다. 인간 PD-L1 양성 세포 L2987에 대한 결합을 측정함으로써 세포 결합을 결정하였다.

[0487] 표 2: 항-PD-L1 애드넥틴의 생물물리학적 특성

서열 명칭	SEQ ID	결합 동역학				용융 전이 중간점 (Tm)°C	세포 결합 EC_{50}
		k_a (1/Ms)	k_d (s)	K_D (M)	시노PD-L1에 대한 K_D (M)	N.D.	N.D.
ATI-964	30	3.6×10^{5}	7.7×10^{-5}	2.1×10^{-10}	1.4×10^{-10}	N.D.	4.4
ATI-965	45	4.6×10^{5}	3.3×10^{-4}	7.1×10^{-10}	8×10^{-10}	N.D.	4.9
ATI-966	60	2.5×10^{6}	6.9×10^{-5}	2.8×10^{-11}	3.8×10^{-11}	N.D.	2.3
ATI-967	75	2.1×10^{6}	6.7×10^{-5}	3.2×10^{-11}	6×10^{-11}	N.D.	N.D.
ATI-968	15	7.5×10^{5}	1.2×10^{-4}	1.6×10^{-10}	1.1×10^{-10}	60	3.4
ADX_5322_A02	91	2.5×10^{6}	5.7×10^{-4}	2.28 x 10-^{10}	N.D.	82	0.43 nM (Cys-캡핑)
ADX_5417_E01	107	2.0×10^{7}	2.6×10^{-4}	1.3 x 10-^{11}	N.D.	73	N.D.

[0488]

[0489] 결합 데이터는 친화도 성숙 항-인간 PD-L1 애드넥틴이 인간 PD-L1에 1nM 미만 또는 심지어 0.1nM 미만인 친화도로 결합한다는 것을 나타낸다. 예시적인 억제 곡선을 도 12에 제시한다.

[0490] 항-PD-L1 애드넥틴은 하기 추가의 특성을 갖는다:

[0491] - 유동 세포측정법에 의해, 예를 들어 애드넥틴 ATI-964, ATI-965, ATI-966, ATI-967, ATI-968, A02 및 E01에 대해 제시된 PD-L1 양성 세포 L2987에 대한 인간 PD-1Fc의 결합의 억제를 측정하는 것에 의해 결정된 바와 같은, 인간 PD-L1에 대한 인간 PD-1의 결합 억제;

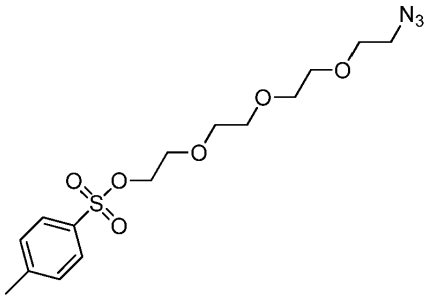
[0492] - ELISA에 의해 결정된 바와 같은 인간 PD-L1에 대한 인간 CD80 (B7-1)의 결합 억제. 예를 들어, ATI-964는 41pM의 EC50으로 결합을 억제하고; ATI-965는 210 pM의 EC50으로 결합을 억제하고; ATI-966은 28 pM의 EC50으로 결합을 억제하고; ATI-968은 56 pM의 EC50으로 결합을 억제함;

[0493] - ELISA에 의해 결정된 바와 같은 인간 PD-L1에 대한 항-PD-L1 항체 12A4의 결합 억제.

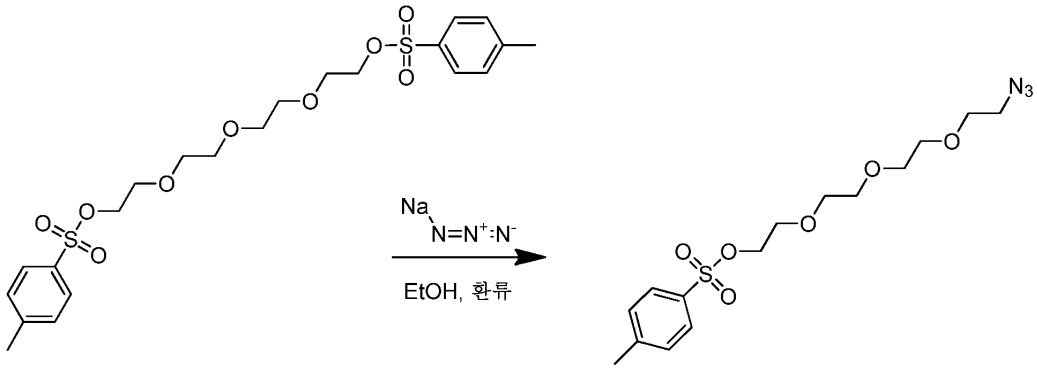
[0494] 항-PD-L1 항체를 또한 혼합 림프구 반응 (MLR)에서 시험하였다: ATI-964, ATI-965, 및 ATI-968은 MLR에서 활성인 반면에, ATI-966 및 ATI-967은 MLR에서 활성이 아니었다.

[0495] 하기 실시예는 ^{18}F 및 ^{64}Cu에 의한 항-PD-L1 애드넥틴의 표지화에 관한 것이다.

[0496] 실시예 3: 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트의 제조



2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트

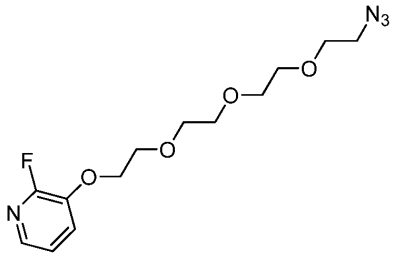


2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트

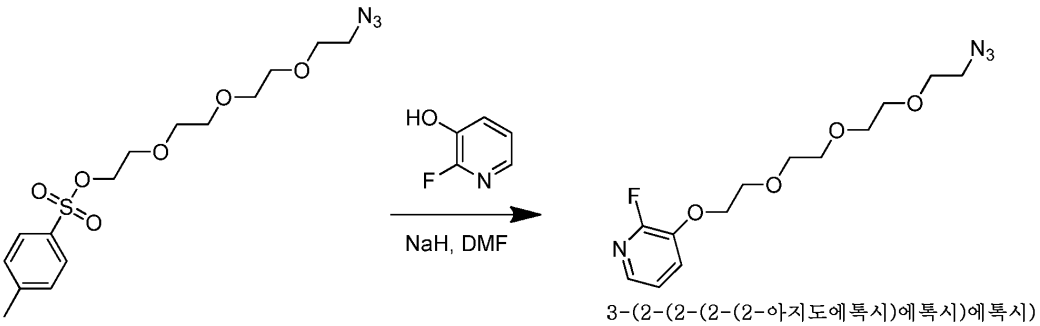
[0497]

[0498] ((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일) 비스(4-메틸벤젠술포네이트) (5 g, 9.95 mmol) 및 아지드화나트륨 (0.647 g, 9.95 mmol)의 혼합물을 에탄올 (50 mL) 중에 용해하고, 반응물을 90℃에서 17시간 기간에 걸쳐 환류시켰다. 용매를 부분적 진공을 사용하여 제거하고, 이어서 40 그램 실리카 카트리지 상에 로딩하고, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코콤비플래쉬 - 헥산 중 10% 에틸 아세테이트에서 출발하여 45분 기간에 걸쳐 헥산 중 90% 에틸 아세테이트로 진행하는 선형 구배 방법을 사용하여 용리됨)를 사용하여 정제하였다. 풀링된 분획을 TLC에 의해 체크하고, 합하여 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트를 무색 오일로서 수득하였다. 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트 생성물의 반응성 속성으로 인해, 이 물질을 임의의 추가의 특징화 없이 "그 자체"로 사용하였다.

[0499] 실시예 4: 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘의 제조



3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘



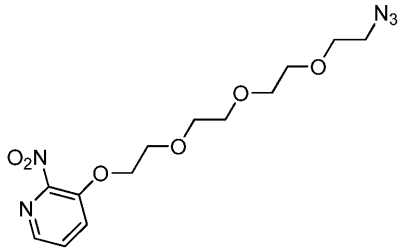
3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘

[0500]

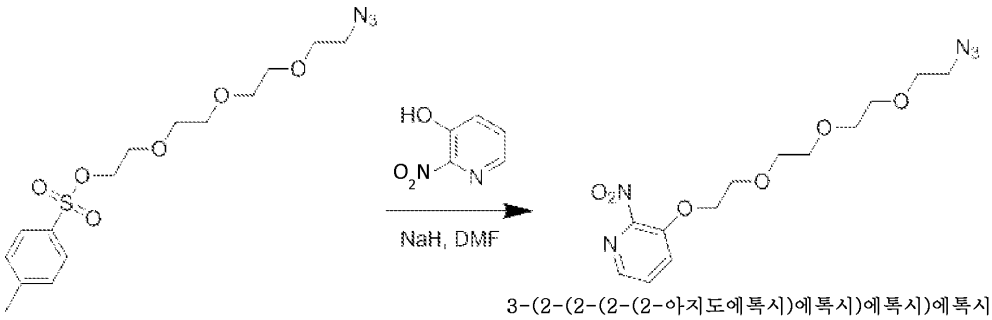
[0501] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 수소화나트륨 (0.129 g, 3.21 mmol)의 현탁액에 DMF (5 mL) 중 2-플루오로피리딘-3-올 (0.363 g, 3.21 mmol)의 교반 용액을 적가하고, 이어서 DMF (5 mL) 중 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트 (1.00 g, 2.68 mmol)의 용액을 적가하였다. 현탁액을 0℃에서 10분 동안 유지시키고, 이어서 1시간 동안 주위 온도로 되게 한 다음, 60℃에서 4시간 동안 추가로 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 에틸 아세테이트 100 ml를 첨가하고, 이어서 농축 염수 용액를 사용하여 3회 개별 세척 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코콤비플래쉬 - Hex 중 10 - 50% EtOAc를 사용하여 용리함)를 사용하여 정제하여 무색 오일을 수득하였다. 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 (702 mg, 2.233 mmol, 83% 수율)을 투명한 오일로서 단리시켰다.

[0502] ^{1}H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.75 (dt, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=10.0, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J=7.9, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.61 (m, 10H), 3.38 (t, J=5.1 Hz, 2H) 13C NMR (101MHz, 클로로포름-d) d 142.3, 137.7, 137.5, 123.4, 123.4, 121.7, 121.6, 77.3, 76.7, 70.9, 70.7, 70.6, 70.0, 69.4, 69.0, 50.6 19F NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ -83.55. HRMS (ESI) 이론치:C13H20FN4O4+ m/z 315.464; 실측치 315.1463.

[0503] 실시예 5: 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-니트로피리딘의 제조



3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-니트로피리딘



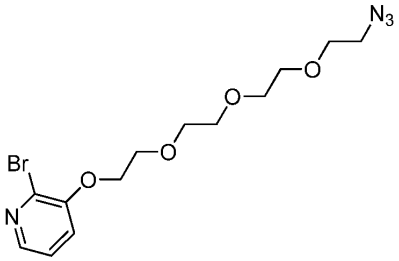
3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-니트로피리딘

[0504]

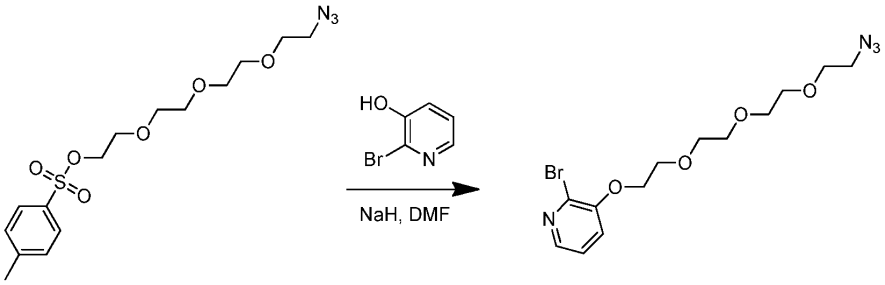
[0505] 수소화나트륨 (0.121 g, 3.01 mmol) (오일 중 60% 현탁액)을 DMF (7.0 mL) 중에 용해하고, 생성된 현탁액을 0℃로 냉각시켰다. DMF (1.5 mL) 중 2-니트로피리딘-3-올 (0.384 g, 2.74 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 이어서 DMF (1.5 mL) 중 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트 (1.023 g, 2.74 mmol)를 적가하였다. 현탁액을 0℃에서 10분 동안 유지시키고, 이어서 2시간 동안 주위 온도로 되게 한 다음, 60℃에서 72시간 기간 동안 가열하였다. 반응물을 DI수 10 ml로 켄칭하고, 이어서 에틸 아세테이트 추출하였다 (3 x 10 mL). 풀링된 EtOAc 추출물을 농축 염수 용액 (10 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 담황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 24 g 실리카 카트리지, 25 mL/분, 헥산 중 10% 에틸 아세테이트에서 출발하고, 이어서 25분 기간에 걸쳐 헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 선형 변화시킴. 그 후, 구배를 이 용매 조성에서 10분 동안 유지시킨 다음, 10분 기간에 걸쳐 100% 에틸 아세테이트로 변화시켰다. 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-니트로피리딘을 크로마토그램의 30-40분 부분 사이에 용리시키고, 풀링된 분획을 감압 하에, 이어서 진공 하에 2시간 동안 증발시켜 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-니트로피리딘 (687 mg, 1.973 mmol, 72.0% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0506] ^{1}H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.11 (dt, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J=10.0, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=7.9, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.61 (m, 10H), 3.38 (t, J=5.1 Hz, 2H) 13C NMR (101MHz, 클로로포름-d) d 147.3, 139.5, 128.4, 124.4, 71.1, 70.7, 70.6,70.0, 69.9, 69.3, 50.7. HRMS (ESI) 이론치:C13H20N5O6+ m/z 342.1408; 실측치 342.1409

[0507] 실시예 6: 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-브로모피리딘의 합성



3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-브로모피리딘

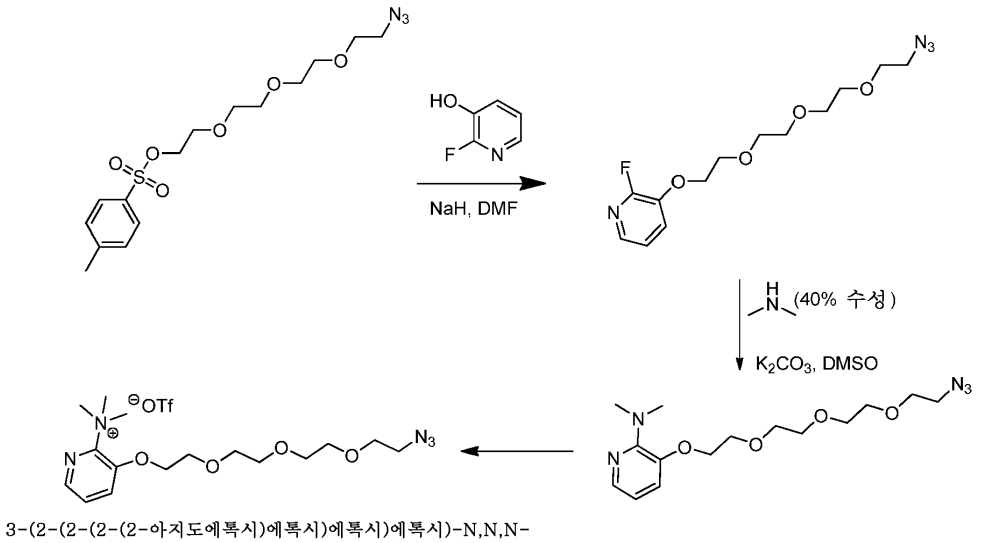


[0508]

[0509] 0℃에서 디메틸포름아미드 (DMF, 5 mL) 중 수소화나트륨 (NaH, 25.7 mg, 0.643 mmol)의 현탁액에 DMF (1 mL) 중 2-브로모피리딘-3-올 (112 mg, 0.643 mmol)의 용액을 적가하고, 이어서 DMF (1 mL) 중 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트 (200 mg, 0.536 mmol)의 용액을 적가하였다. 현탁액을 0℃에서 10분 동안 유지시키고, 이어서 주위 온도가 되게 하고, 1시간 동안 유지시킨 다음, 60℃로 4시간 동안 가열하였다. 가열이 완결된 후, 조 반응 혼합물의 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 반응물을 에틸 아세테이트 50 mL 중에 재구성하고, 2 x 50 mL 수성 염수 용액으로 세척하고, 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 반응물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-브로모피리딘, TFA (112 mg, 0.229 mmol, 42.7% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS ESI m/z (M+H), 이론치 C13H20BrN4O4 375.0664 실측치 375.0662;

[0510] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.1, 4.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, J=5.3, 3.9 Hz, ^{2}H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 8H), 3.42 - 3.34 (m, 2H).

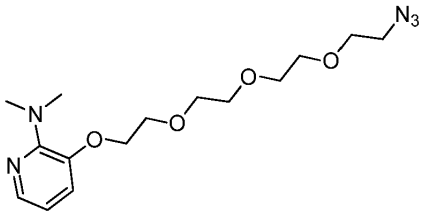
[0511] 실시예 7: 트리메틸아닐륨 화합물의 합성을 위한 반응식



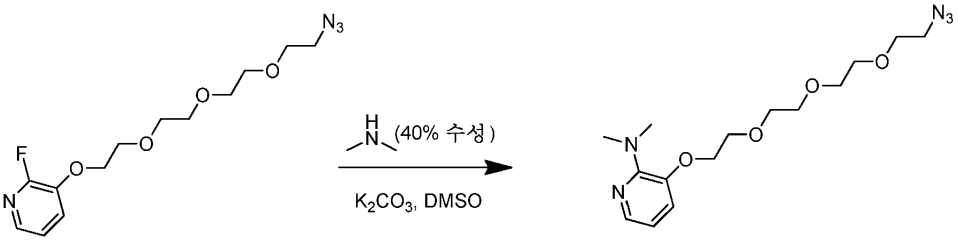
3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N,N-트리메틸피리딘-2-아미늄

[0512]

[0513] 실시예 8: 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N-디메틸피리딘-2-아민의 합성



3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N-디메틸피리딘-2-아민



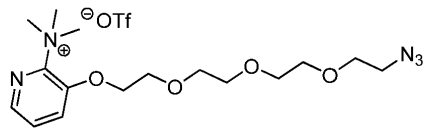
3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N-디메틸피리딘-2-아민

[0514]

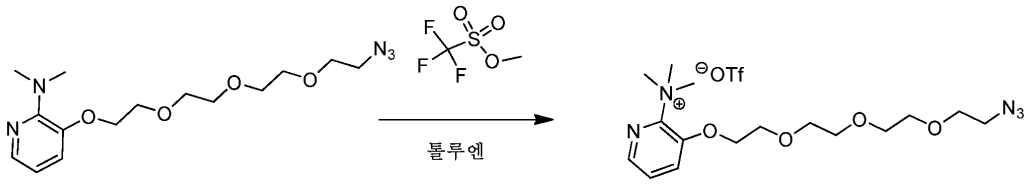
[0515] 디메틸술폭시드 (DMSO, 2.5 mL) 중 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 (160 mg, 0.509 mmol), 탄산칼륨 (K_2CO_3, 84 mg, 0.611 mmol), 및 디메틸아민 (물 중 40%, 0.097 mL, 0.764 mmol)의 혼합물을 밀봉된 압력-방지 용기에서 110℃에서 14시간 동안 가열하였다. 가열이 완결되면, 조 반응 혼합물의 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 반응물을 에틸 아세테이트 50 mL 중에 재구성하고, 2 x 50 mL 수성 염수 용액으로 세척하고, 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 반응물을 정상 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N-디메틸피리딘-2-아민 (140 mg, 0.413 mmol, 81% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0516] ^{1}H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.86 (dd, J=4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.81 - 3.61 (m, 9H), 3.38 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 6H), 1.69 (s, 2H). HRMS (ESI) 이론치:C15H26N5O4+ m/z 340.1980; 실측치 340.1979.

[0517] 실시예 9: 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N,N-트리메틸피리딘-2-아미늄의 합성



3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-
N,N,N-트리메틸피리딘-2-아미늄



3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-
N,N,N-트리메틸피리딘-2-아미늄

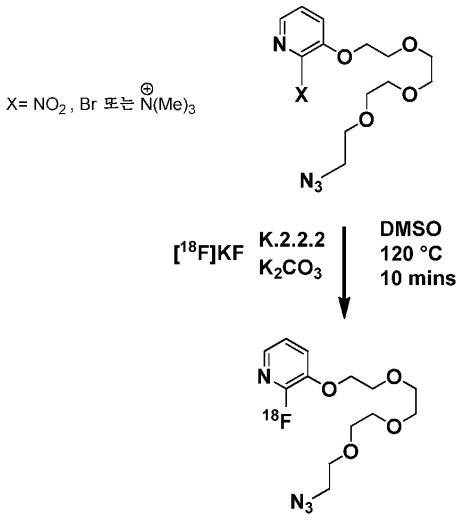
[0518]

[0519] 메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (0.065 mL, 0.589 mmol)를 밀봉된 용기 내의 톨루엔 (1.5 mL) 중 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N-디메틸피리딘-2-아민 (40 mg, 0.118 mmol)의 용액에 질소의 정상 스트림 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 기간에 걸쳐 교반하였다. 용매를 제거하고, 생성된 잔류물을 2x 10 ml 에테르로 세척하고, 2 x 1 ml 디클로로메탄으로 공비 건조시키고, 고압 진공 하에 밤새 건조시켜 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N,N-트리메틸피리딘-2-아미늄, 트리플루오로메탄술포네이트 염을 정량적 수율로 농후한 무색 오일로서 수득하였다.

[0520] LCMS m/z 354.33;

[0521] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 - 8.17 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=8.2, 4.6, 3.2 Hz, 1H), 4.44 (br. s., 2H), 3.88 (d, J=3.9 Hz, 2H), 3.69 - 3.45 (m, 21H).

[0522] 실시예 10: 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N,N-트리메틸피리딘-2-아미늄, 트리플루오로메탄술포네이트 염을 사용한 [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘의 합성



[^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘의 합성

[0523]

[0524] 수성 [^{18}F]-플루오라이드 용액 (2.0 ml,33.3 GBq/ 900 mCi)을 펜실베니아주 웨스트 포인트 소재의 피.이.티. 네트(P.E.T. Net)® 파마슈티칼스에서 구입하여 셉-팩 라이트 QMA로 직접 전달하였다 [셉-팩 라이트 QMA 카트리지를 사용 전에 5ml 0.5 M 중탄산칼륨, 5 ml 탈이온수, 및 5 ml MeCN으로 순차적으로 사전-조건화함]. 이러한 전달이 완결되면, 탄산칼륨 (15 mg/ml; 0.1ml)에 이어서 탄산칼륨 (30 mg/ml, 0.1 ml), 4,7,13,16,21,24-헥사옥

사-1,10-디아자비시클로[8.8.8]헥사코산 (15 mg, 0.04 mmol) 및 1.2 ml MeCN의 혼합물의 순차적 첨가에 의해 수성 [^{18}F] 플루오라이드가 QMA 셉-팩으로부터 방출되었다. 용매를 90℃ 및 진공에서 질소의 온화한 스트림 하에 증발시켰다. 공비 건조를 아세토니트릴 1 ml 부분으로 2회 반복하여 무수 K.2.2.2/K[^{18}F]F 복합체를 생성하였다. 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-N,N,N-트리메틸피리딘-2-아미늄, 트리플루오로메탄술포네이트 염 (2 mg, 5.6 μmol)을 500 마이크로리터 DMSO 중에 용해하고, 건조된 크립탄드에 첨가하였다. 이 용액을 120℃에서 10분 동안 가열하였다. 그 후, 조 반응 혼합물을 DI수 3 ml로 희석하였다. 이어서, 조 반응 혼합물의 전체 내용물을 전달하고, 로딩하고, 역상 HPLC를 사용하여 하기 조건 하에 정제하였다: HPLC 칼럼: 루나 C18 250 x 10 용매 A: DI수 중 0.1% TFA; 용매 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA, 유량 4.6 ml/분, 280 nm에서 UV를 모니터링하면서 등용매 방법 32% B 사용. [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘을 크로마토그램의 24분 마크에서 단리하고, 2분 기간에 걸쳐 수집하였다. 이 생성물을 DI수 10 ml를 함유하는 100 ml 플라스크 내에 수집하고, 전체 내용물을 워터스(Waters)로부터의 셉-팩 Vac tC18 6 cc 1g 셉 팩으로 전달하였다. 이러한 반응으로부터 [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 6.1 GBq/164 mCi가 단리되었다. 이를 3 ml 에탄올을 사용하여 셉-팩으로부터 방출시키고, 필름만이 바이알 내에 잔류할 때까지 이 용액을 98℃ 열원, 온화한 질소 스트림, 및 진공을 사용하여 15분 기간에 걸쳐 감소시켰다. 최종 생성물을 100% 1x PBS 완충제 중에 재구성하였고, 이 매질에서 37℃에서 1시간 초과 동안 안정하였다.

[0525] [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘을 사용하여, 알킨을 함유하는 적절한 생물제제와의 "클릭" 아지드-알킨 반응을 이용함으로써, ^{18}F-표지된 생물제제 생성물 (예를 들어, ^{18}F-표지된 항-PD-L1 애드넥틴, 하기 기재된 바와 같음)을 생성할 수 있다.

[0526] 실시예 11: "클릭 화학"을 사용한 ^{18}F-방사성표지된 단백질의 생성

[0527] A. [^{18}F]-FPPEGA를 형성하기 위한 4-PEG-토실-아지드 전구체의 플루오린화

[0528] ^{18}O 물 (3ml) 중 ^{18}F의 900 mCi 활성 (아이비에이 몰레큘라(IBA Molecular)에서 구입함)을 4,7,13,16,21,24-헥사옥사-1,10-디아자비시클로[8.8.8]헥사코산 (2.8 mg, 7.44 μmol) 및 탄산칼륨 (1.7 mg, 0.012 mmol)을 함유하는 마이크로 바이알 (QMA 부재) 내로 직접 전달하였다. 추가의 2.0 ml의 아세토니트릴을 이러한 조 반응 혼합물로 전달하고, 전체 혼합물을 공비 건조시켰다. 98℃ 오일 조를 사용하여 용액을 증발시키고, N_2의 완만한 스트림 및 부분적 진공을 적용하여 이를 완결시켰다. 용액의 부피는 약 2 ml로 감소되었다. 추가의 2 ml의 아세토니트릴을 첨가하고, 과정을 40분 기간에 걸쳐 3회 반복하였다. 액체의 부피가 0.3 ml 미만으로 감소되면, 0.7 ml 분취물의 아세토니트릴을 첨가하고, 부피가 ~0.1 ml일 때까지 추가의 공비 증류에 의해 용액을 감소시켰다. 추가의 0.9 ml의 아세토니트릴을 첨가하고, 백색 고체가 형성될 때까지 이 과정을 완결시켰다. 이 과정은 ~55분이 걸렸다. 최종 절차 동안, 바이알을 오일 조에서 제거한 후 용액이 건조되도록 하고 바이알 내의 잔류물을 실온에서 20분 동안 완전 진공 (N_2 유동 부재) 하에 두었다. [^{18}F]-FPPEGA 크립탄드 혼합물의 전달 및 건조 동안의 총 시간은 65분이었다.

[0529] 건조된 [^{18}F]-FPPEGA 크립탄드 혼합물에 500 마이크로리터의 DMSO 중에 용해된 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-니트로피리딘 (2 mg, 5.86 μmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 120℃에서 가열하였다. 그 후, 조 반응 혼합물을 DI수 3 ml로 희석하고, 이어서 전체 내용물을 하기 HPLC 칼럼 및 조건으로 전달 및 로딩하였다: HPLC 칼럼: 루나 C18 250 x 10 mm; 용매 A: DI수 중 0.1 % TFA; 용매 B: 아세토니트릴 중 0.1 % TFA; 유량 4.6 ml/분; 압력 1820 PSI; 등용매 방법 32% B; UV - 280 nm. [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘 ([^{18}F]-FPPEGA) 생성물을 크로마토그램의 24분 마크에서 단리하고, 2분 기간에 걸쳐 수집하였다. 이 생성물을 DI수 15 ml를 함유하는 100 ml 플라스크 내에 수집하고, 전체 내용물을 셉 팩Vac tC18 6 cc 1g 셉 팩으로 전달하였다. PN WAT036795. [^{18}F]-FPPEGA를 에탄올 2.5 ml를 사용하여 셉 팩으로부터 방출시키고, 이 용액을 건조될 때까지 15분 기간에 걸쳐 98℃ N_2 및 진공 하에 감소시켰다. 이 화합물을 0.1 ml 1 X PBS (포스페이트 완충 염수) 중에 용해하였다. 이 생성물을 배리안 HPLC HPLC 칼럼 루나 C18 (2) 4.6 x 150 mm 용매 A: DI수 중 0.1 % TFA; 용매 B: 아세토니트릴 중 0.1 % TFA; 유량 1.0

ml/분; 구배 방법 0분 90% A 10% B; 15분 30% A 70% B; 17분 30% A 70% B; 18분 90% A 10% B; 20분 90% A 10% B; UV - 280 nm를 사용하여 분석하였다. [^{18}F]-FPPEGA 220 mCi가 단리되었다.

[0530] B. E01-4PEG-DBCO의 제조

[0531] 본 실시예는 PEG4-DBCO에 대한 E01 항-PD-L1 애드넥틴의 연결을 기재한다.

[0532] 애드넥틴을 PEG4-DBCO에 연결하기 위해 말레이미드 화학을 사용함에 따라, E01 애드넥틴을 그의 C-말단에 먼저 프롤린에 이어서 시스테인을 부가함으로써 변형하였다. 이러한 변형된 E01 애드넥틴의 아미노산 서열을 서열식별번호: 104에 제공한다. 시스테인은 애드넥틴을 PEG4-DBCO에 연결하는데 사용되었다.

[0533] 4-배 몰 과량의 말레이미드-PEG4-DBCO (클릭 케미스트리 툴스(Click Chemistry Tools))를 DMSO 중에 용해하고, 1mM TCEP의 존재 하에 정제된 변형된 E01 애드넥틴에 첨가하였다. 최종 DMSO 농도는 접합 혼합물 중 5%를 초과하지 않았다. 접합 혼합물을 실온에서 1시간 동안 정치시킨 후 질량 스펙트럼 분석하였다. 접합의 MS 확인 후에, 샘플을 PBS pH 7.2 중에 평형화된 하이로드 26/60 슈퍼덱스 75 칼럼 (지이 헬스케어)을 사용한 크기-배제 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0534] C. 애드넥틴에 대한 [^{18}F]-FPPEGA의 커플링

[0535] [^{18}F]-E01-4PEG-DBCO-FPPEGA를 합성하기 위한 개략도를 도 2 및 9에 제시한다.

[0536] E01-4PEG-DBCO 애드넥틴 용액의 5.4 mg/ml 용액의 0.2 ml (섹션 B에 기재된 바와 같이 제조됨)를 1 x PBS 완충제 중 200 mCi의 0.1 ml [^{18}F]-FPPEGA (실시예 4)와 인큐베이션하였다. 조 반응물을 위 아래로 여러번 피펫팅하여 용액을 온화하게 혼합하고, 45℃ 또는 실온에서 45분 동안 함께 인큐베이션하였다. 이러한 조 반응 혼합물의 내용물을 SEC 칼럼을 사용하여 정제하였다. 슈퍼덱스 200 0.5 ml/분 1 X PBS 완충제 및 [^{18}F]-E01-4PEG-DBCO-FPPEGA 생성물을 2분 기간에 걸쳐 크로마토그램의 37분 마크에서 단리하였다.

[0537] [^{18}F]-E01-4PEG-DBCO-FPPEGA는 비-방사성 표준물을 공동-주입하면서 SEC를 통해, PLRPS 칼럼을 사용한 RP HPLC 및 겔 전기영동을 통해 분석하였다.

[0538] 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)는 하기 파라미터로 수행하였다:

[0539] 슈퍼덱스 200 칼럼; 용매 100% 1X PBS 완충제; 0.5 ml/분 280 UV;

[0540] 역상 HPLC

[0541] 칼럼: PLRPS 8 마이크로미터 1000 A 4.6 x 250 mm

[0542] 용매 A: DI수 중 0.1% 포름산

[0543] 용매 B: 아세토니트릴

[0544] 유량: 1 ml/분

[0545] 압력: 1351 PSI

[0546] 구배:

[0547] 0분 90% A 10% B

[0548] 30분 45% A 55% B

[0549] 32분 25% A 75% B

[0550] 36분 25% A 75% B

[0551] 50분 90% A 10% B

[0552] 반응을 45℃에서 수행한 경우에 15 mCi [^{18}F]-E01-4PEG-DBCO-FPPEGA는 SEC 및 RP HPLC 둘 다의 계산을 통해 >99%의 방사화학적 순도 (RCP)로, 및 0.6 mCi/nmol의 비활성으로 단리되었다. 반응을 실온에서 수행한 경우에, 5.72 mCi가 수득되었다. 각각 반응을 45℃ 또는 실온에서 수행한 경우에 그의 합성이 끝나고 3시간 후 [^{18}F]-

FPPEGA의 비활성은 0.512 mCi/nmol이고 RCP는 85.7%였다. 비활성은 나노드롭 (www.nanodrop.com 참조)을 통해 측정하였다. 생성물은 SEC 및 PLRPS 둘 다 상에서 비-방사성 표준물과 공동-용리되었다. 겔 전기영동으로 11 kDa 분자량 표준물과 일치하는 ^{18}F 생성물을 확인하였다.

[0553] ^{18}F-방사성표지된 E01-4PEG-DBCO는 진단 영상화, 기본 연구, 및 방사선치료 용도를 포함한 다양한 시험관내 및/또는 생체내 영상화 용도에 사용될 수 있다. 가능한 진단 영상화 및 방사선치료 용도의 구체적 예는 PD-L1 양성 종양의 위치, 관련 활성을 결정하고/거나 정량화하는 것, PD-L1 양성 종양의 방사선면역검정, 및 포유동물 또는 그의 기관 또는 조직 샘플에서 PD-L1 양성 종양의 분포를 결정하기 위한 자가방사선촬영을 포함한다.

[0554] 특히, ^{18}F-방사성표지된 E01-4PEG-DBCO는 인간 및 실험 동물의 폐, 심장, 신장, 간 및 피부 및 다른 기관 내 PD-L1 양성 종양의 양전자 방출 단층촬영 (PET) 영상화에 유용하다. ^{18}F-방사성표지된 E01-4PEG-DBCO를 사용한 PET 영상화는 하기 정보를 수득하는데 사용될 수 있다: 후보 PD-L1 종양-치료 의약에 의한 조직 점유의 수준과 환자에서의 임상 효능 사이의 관계; 장기간 임상 연구의 개시 전 PD-L1 종양-치료 의약의 임상 시험을 위한 용량 선택; 구조적으로 신규한 PD-L1 종양-치료 의약의 효력 비교; PD-L1 종양-치료 의약에 의한 임상 표적의 치료 동안 생체내 수송체 친화도 및 밀도에 대한 PD-L1 종양-치료 의약의 영향 조사; 유효 및 비유효 치료 동안 PD-L1 양성 종양의 밀도 및 분포에서의 변화.

[0555] 실시예 12: NODAGA-PD-L1 애드넥틴을 생성하기 위한 NODAGA에 대한 PD-L1 애드넥틴의 연결

[0556] 본 실시예는 NODAGA에 대한 E01 및 A02 항-PD-L1 애드넥틴의 연결을 기재한다. 애드넥틴을 NODAGA에 연결하기 위해 말레이미드 화학을 사용함에 따라, 둘 다의 애드넥틴은 그의 C-말단에서 프롤린에 이어서 시스테인을 사용하였다 (상기 E01에 대해 기재된 바와 같음). 변형된 E01 및 A02 애드넥틴의 아미노산 서열을 각각 서열식별번호: 104 및 88에 제공한다. 시스테인은 애드넥틴을 NODAGA에 연결하는데 사용될 것이다. 애드넥틴의 ^{64}Cu 표지화를 위해, 50-배 몰 과량의 말레이미드-NODAGA (케마테크(CheMatech))를 PBS pH 7.4 중에 용해하고, 1 mM TCEP의 존재 하에 정제된 애드넥틴에 첨가하였다. 최종 DMSO 농도는 접합 혼합물 중 5%를 초과하지 않았다. 접합 혼합물을 실온에서 1시간 동안 정치시킨 후 질량 스펙트럼 분석하였다. 접합의 MS 확인 후에, 샘플을 PBS pH 7.2 중에 평형화된 하이로드 26/60 슈퍼덱스 75 칼럼 (지이 헬스케어)를 사용한 크기-배제 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0557] 실시예 13: ^{64}Cu-기반 항-PD-L1 애드넥틴 프로브의 합성

[0558] ^{64}Cu-A02-NODAGA의 합성

[0559] 0.1N 염산 용액 중 [^{64}Cu]-염화구리 ($^{64}CuCl_2$)를 주위 온도에서 4분 동안 0.1N 아세트산나트륨 (NaOAc) 수용액 0.8 mL로 중화시켰다. ^{64}Cu/NaOAc 용액 1 mL를 A02-NODAGA (1.6 mg/mL의 30 μL)에 첨가하고, 조 반응물을 온화하게 피펫팅하여 혼합되도록 한 다음, 주위 온도에서 30분 동안 정치시켰다. 조 반응 혼합물의 내용물을, 샘플의 로딩 전에 1x 포스페이트 완충 염수 (PBS, pH 7.4) 완충제 20 mL로 사전-활성화시킨 PD-10 탈염 칼럼으로 전달하였다. 추가의 1.5 mL의 1XPBS를 칼럼에 첨가한 다음, 추가의 0.8 ml 1XPBS 용액을 첨가하고, 이들 분획을 폐기하였다. 이어서, PD-10 칼럼의 1.2 mL 용리 후에 [^{64}Cu]-A02-NODAGA를 수집하여 목적 생성물로서 10.79 mCi를 수득하였다. 품질 관리는 애질런트 PLRP-S HPLC 칼럼 크기: 250 x 4.60 mm, 8 μm, 280 nm 및 증류수 및 아세토니트릴 중 0.1% 포름산의 이동상을 사용하는 역상 HPLC 시스템을 사용하여 측정하였다. 구배 방법은 아세토니트릴의 백분율이 30분 시간 프레임에 걸쳐 10%에서 45%로 선형으로 증가되는 것을 사용하였다. [^{64}Cu]-A02-NODAGA는 HPLC 크로마토그램의 22분 마크에서 참조 표준물과 함께 공동-용리되었다. 방사화학적 순도는 이 방법을 사용하여 96%인 것으로 측정되었다. [^{64}Cu]-A02-NODAGA는 또한 크기 배제 크로마토그래피, (SEC) 칼럼: 지이 슈퍼덱스 200 GL 크기: 10 x 300 mm, 280 nm를 사용하여 20분 마크에서 참조 물질과 함께 공동-용리되었다. 계산된 비활성은 나노드롭 단백질 농도 및 정제된 샘플의 단리된 방사능을 기반으로 하여 956.8 mCi/ μmol이었다.

[0560] ^{64}Cu-E01-NODAGA의 합성을 위한 절차

[0561] 0.1N 염산 용액 중 [^{64}Cu]-염화구리 ([^{64}Cu]$CuCl_2$) (0.25 mL 중 20 mCi)를 0.1N 아세트산암모늄 완충제 1.10 mL로 pH 조정하고, 이어서 1XPBS 수용액 중 E01-NODAGA 애드넥틴 (1.2 mg/mL의 40 μL, 4.62 nmol)과 혼합하고 주위 온도에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 30분 후에, 반응 혼합물 (~1250 μL)을 PD-10 탈염 칼럼 (지이 헬스케어 라이프 사이언스(GE Healthcare Life Science), 세파덱스 G25 매질, 14.5 x 50 mm - 1X PBS 40 mL로 평형화됨)으로 전달하고, 샘플이 중력에 이어 1X PBS 1.1 mL에 의해 칼럼으로 완전히 진입되도록 하였다. 액체가 칼럼을 통해 완전히 통과된 후에, 생성물을 샘플 바이알당 1X PBS에 의한 1 mL 증분으로의 용리를 통해 수집하였다. ^{64}Cu-E01-NODAGA는 제2 1 ml 분획 내에 단리되었고, 1XPBS 1 ml 중 9.26 mCi인 것으로 측정되었다. 이 샘플을 UV/vis 검출기 (λ = 280 nm), posi-ram 검출기 및 슈퍼덱스 200 10/300 GL 크기-배제 칼럼이 구비된 애질런트 HPLC 시스템 (지이 헬스케어 라이프 사이언스, 포어 크기 13 μm)을 사용한 분석 크기 배제 HPLC 방법을 사용하여 분석하였다. 유량은 0.5 mL/분이었고, 수성 이동상은 60분 동안 0.02% NaN_3을 함유하는 1X PBS에 의한 등용매였다. 방사화학적 순도는 이러한 시스템을 사용하여 99%였고, 생성물은 비-방사성 참조 표준물과 함께 공동-용리되었다. 비활성은 3-포인트 보정 곡선 방정식 (y = 656978x)을 기반으로 하여 계산하였다. 바이알 3으로부터의 생성물 용액 약 100 μL를 슈퍼덱스 -200 크기 배제 칼럼 상에 주입하였다. 생성물 피크를 수집하였고 이는 0.74 mCi인 것으로 측정되었고, 생성물 피크의 UV 카운트는 156367 유닛이었고, 비활성은 3.1 mCi/nmol이었다.

[0562] 실시예 14: 항-PD-L1 애드넥틴 영상화제를 사용한 PD-L1-음성 세포로부터 PD-L1-양성 세포의 시험관내 감별

[0563] 본 실험에서, ^{64}Cu-E01 항-PD-L1 애드넥틴 (NODAGA가 킬레이터로서 사용됨)을 시험관내에서 hPD-L1-양성 세포와 hPD-L1-음성 세포 사이를 구별하는 능력에 대해 시험하였다. hPD-L1-음성 HT-29 세포와 비교 시 hPD-L1-양성 L2987 세포와의 ^{64}Cu -E01의 차별적 회합에 의해 입증되는 바와 같이, 세포 표지화는 특이적이었다 (세포 회합 방사능은 hPD-L1-양성 L2987 세포에서 44.6x 더 높음). 특이성은, 과량의 450 nM 콜드 (비표지된) E01 애드넥틴과 공동-인큐베이션한 경우에 세포-회합된 ^{64}Cu -E01에서의 현저한 감소 (99.6% 감소)에 의해 입증되는 바와 같이 추가로 확인되었다. 세포 회합된 ^{18}F-E01은 세포를 450 nM의 콜드 (비표지된) 비-PD-L1 결합 애드넥틴과 공동-인큐베이션한 경우에 최소한으로 감소되었다 (9.9% 감소, 유의하지 않음) (도 3).

[0564] 1x10^6 hPD-L1-양성 L2987 인간 폐 암종 세포 또는 hPD-L1-음성 HT-29 인간 결장직장 선암종 세포를 5 mL 배양 튜브에 넣었다 (조건당 n=3 튜브). ^{64}Cu-E01 애드넥틴 용액을 PBS + 0.5% BSA 중 300 nCi/200 μL의 농도로 제조하였다. 이 용액의 일부를 콜드 (비표지된) E01 애드넥틴 또는 콜드 (비표지된) 비-PD-L1 결합 애드넥틴으로 450 nM의 최종 농도로 보충하였다. 세포 샘플을 200xg에서 5분 동안 원심분리한 다음 적절한 ^{64}Cu -E01 애드넥틴 용액 200 μL 중에 재현탁시키고, 빙상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 후에, 세포 샘플을 200xg에서 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. 세포 펠릿을 1 mL PBS + 0.5% BSA 중에 재현탁시키고, 세척 절차를 총 3회 세척 동안 반복하였다. 최종 세척 후에, 세포를 다시 200xg에서 원심분리하고 상청액을 폐기하였다. 이어서 남아있는 세포 펠릿의 방사능을 감마 카운터에 의해 측정하였다.

[0565] 종합하면, 이들 결과는 시험관내에서 PD-L1(+) vs. PD-L1(-) 세포를 감별하는 ^{64}Cu-E01 애드넥틴의 능력을 입증한다. 특이성은, 450 nM 비표지된 항-PD-L1 E01 애드넥틴과 공동-인큐베이션한 샘플에서의 세포-회합된 방사성 추적자의 현저한 감소 (및 450 nM의 비-PD-L1 결합 애드넥틴과 공동-인큐베이션한 경우의 단지 통계적으로 유의하지 않은 감소)에 의해 추가로 입증되었다. 상이한 애드넥틴 변이체 뿐만 아니라 방사성핵종으로서 ^{18}F를 사용하여 유사한 실험을 수행하였고, 유사한 결과를 얻었다.

[0566] 실시예 15: 항-PD-L1 애드넥틴 영상화제에 의한 PD-L1-음성 종양으로부터 PD-L1-양성 종양의 구별

[0567] PET 영상화의 경우에, 신속한 혈액 클리어런스율은 비-관련 조직으로부터 고갈시키기 위해 "배경" 프로브 신호에 필요한 시간량을 최소화함으로써, 보다 천천히 청정화되는 단백질, 예컨대 항체보다 이점을 제공한다. 임상에서, 긴 혈액 반감기 항체-기반-PET 추적자는 영상을 수집할 수 있기 전에 주입 후 수일의 대기를 필요로 할 수 있다. 신속한 청정화 프로브는 프로브가 주입된 동일한 날에 수집될 수 있는 높은 콘트라스트 영상에 대한 기회를 제공하고, 매우 중요하게는, 그들은 또한 연구되는 동물 또는 검사되는 환자에 대한 전체적 방사선 노출을 감소시키는 역할을 할 수 있다.

[0568] 이 실험에서, 상기 실시예에 기재된 바와 같이 생성된 ^{64}Cu-A01 항-PD-L1 애드넥틴 (NODAGA가 킬레이터로서 사용됨)을 마우스에서 hPD-L1-양성 종양과 hPD-L1-음성 종양 사이를 구별하는 그의 능력에 대해 시험하였다.

[0569] 마우스의 대향하는 측에 1x10^{6} hPD-L1(+) L2987 인간 폐 암종 세포 및 1.5x10^{6} hPD-L1(-) HT-29 인간 결장 암종 세포를 피하로 도입하여 양측 이종이식 종양을 보유하는 마우스를 생성하였다. 종양이 대략 300 ㎜^{3}에 도달하면 (세포 이식 대략 2-3주 후), 동물을 선택하여 영상화하였다. 영상화를 위해, 동물을 2% 이소플루란에 의한 마취 하에 두고, 꼬리 정맥 카테터를 설치하였다. 이어서 마우스를 4마리의 동물을 위한 용량을 갖는 맞춤 동물 수용함에 넣고, 여기서 연구 지속기간 동안 마취 하에 유지시켰다. 동물 수용함을 마이크로PET® F120™ 스캐너 (지멘스 프리클리니칼 솔루션즈(Siemens Preclinical Solutions), 테네시주 녹스빌)로 전달하였다. 이러한 기기의 축방향 영상 영역은 7.6 cm이다. 이러한 제한에 의해, 동물은 스캐닝 영역이 바로 눈앞에서부터 꼬리의 대략 기저부까지 있도록 배치하였다.

[0570] 최종 PET 영상의 감쇠 보정의 목적으로 ^{57}Co 포인트 공급원을 사용하여 10-분 전송 영상을 먼저 획득하였다. 전송 스캔 후에, 방사성추적자 용액을 이전에 설치된 꼬리 정맥 카테터를 통해 투여하고 2시간 방출 영상을 획득하였다. 주입된 방사성추적자 용액은 대략 200 μCi ^{64}Cu-A02 (NODAGA 킬레이터를 가짐) 또는 콜드, 비표지된 A02 애드넥틴이 3 mg/kg 최종 농도로 보충된 (개별 동물 체중을 기반으로 함) 200μCi ^{64}Cu-A02로 이루어졌다. 모든 주입은 주입 전에 200 μL 염수 중에 제제화하였다. 정확한 주입 용량은 제제화된 용량의 직접 측정을 행하고 시린지 및 꼬리 정맥 카테터에 남아 있는 방사능을 차감함으로써 계산하였다.

[0571] 수집된 전송 영상을 사용하여 감쇠 보정하면서 최대 사후 (MAP) 알고리즘을 사용하여 영상을 재구성하고, 방사성동위원소 붕괴에 대해 보정하였다. 최종 영상에서, 관심 영역 (ROI)을 ASIPro 소프트웨어 (지멘스 프리클리니칼 솔루션즈)를 사용하여 종양 경계 주위에 도시하였다. 시간-활성 곡선을 각각의 ROI에 대해 계산하여 2시간 방출 영상 과정에 걸친 종양 부피 내의 방사성추적자의 정량적 도면을 생성하였다. 최종 비교를 위해, 개별 시간-활성 곡선을 각각의 특정 동물에 대해 주입된 방사성추적자 용량을 기반으로 하여 정규화하였다. 각각의 시간-활성 곡선의 최종 10분 (방사성추적자 주입 후 1시간 50분 - 2시간)을 사용하여 종양 전역에서 방사성추적자 흡수를 비교하였다. 이러한 방법론을 사용하여, hPD-L1(+) L2987 이종이식편에서의 방사성추적자 흡수는 단지 ^{64}Cu-A02 방사성추적자만이 주어진 동물에서 hPD-L1(-) HT-29 이종이식편에서 관찰된 것의 3.05x였다. ^{64}Cu-A02 방사성추적자 및 3 mg/kg 비표지된 A02 애드넥틴이 함께 공동-주입된 동물에서 hPD-L1(+) L2987 이종이식편에서의 흡수는 hPD-L1(-) HT-29 이종이식편에서 관찰된 것의 단지 1.04x였다 (도 4a 및 4b).

[0572] 일부 연구를 위해, 영상화 직후에 동물을 경추 탈구를 통해 희생시켰다. 이어서 동물에 대해 부검을 수행하고, 개별 조직 (혈액, 심장, 폐, 간, 비장, 신장, 근육, 위, 골, L2987 종양, 및 HT-29 종양)을 사전-칭량된 튜브 내에 수집하였다. 이어서 모든 조직을 다시 칭량하여 각각의 조직의 중량을 결정하였다. 이어서 각각의 조직에서의 방사능을 퍼킨-엘머 위자드3 감마 카운터를 사용하여 생체외에서 직접 측정하였다. 모든 조직의 경우에, 분당 카운트 (CPM)로 측정된 값을 개별 동물에 대해 주입된 방사성 용량에 대해 정규화하고, 방사성 붕괴에 대해 보정하였다. 이어서 이들 결과를 플롯팅하여 방사성추적자의 생체분포를 제시하였다. ^{18}F-A02 애드넥틴 방사성추적자에 대한 이러한 분석의 예를 도 5에 제시한다. 이들 결과는 hPD-L1(-) HT-29 이종이식편과 비교 시 hPD-L1(+) L2987 이종이식편에서의 방사성추적자의 명백한 차별적 흡수를 입증한다. 게다가, 보다 높은 PD-L1 흡수를 갖는 유일한 조직은 신장이었고, 이는 ^{18}F-A02 애드넥틴의 클리어런스가 분자의 분자량을 기반으로 하여 신장 여과를 통할 것으로 예상되기 때문인 것으로 예상된다.

[0573] 종합하면, 이들 결과는 생체내 hPD-L1(+) 대 hPD-L1(-) 이종이식 종양의 감별의 직접 가시화를 제공한다. 특이성은 3 mg/kg 비표지된 항-PD-L1 A02 애드넥틴의 공동-주사에 의해 추가로 입증되었고, 이는 hPD-L1(+) 종양에서의 방사성추적자의 흡수를 hPD-L1(-) 이종이식편의 수준까지 감소시켰다. 이는 PET 영상화를 사용한 PD-L1 조직 발현의 가시화를 위한 항-PD-L1 애드넥틴의 사용을 추가로 검증하였다. ^{18}F를 방사성핵종으로 사용한 유사한 실험을 마우스에서 수행하여 유사한 결과를 수득하였고, ^{18}F-A02 애드넥틴 방사성추적자를 사용하여 hPD-L1(+) L2987 이종이식편 vs. hPD-L1(-) HT-29 이종이식편에서 3.53:1의 최대 방사성추적자 흡수비에 도달하였다.

[0574] 항-PD-L1 애드넥틴-기반 영상화제는 또한 시노몰구스 원숭이에서 수행한 경우에 유사한 결과를 제시하였다. 이

들 연구에서, 상기 실시예에 기재된 바와 같이 생성된 ^{18}F-E01 항-PD-L1 애드넥틴을 시노몰구스 원숭이에서 높은-콘트라스트 영상을 생성하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 본원에 기재된 항-PD-L1 애드넥틴은 시노몰구스 PD-L1에 대해 고친화도를 유지한다 (그러나 설치류 PD-L1에 대해서는 저친화도를 가짐). 게다가, 시노몰구스 원숭이는 마우스 모델에서와 같이 PD-L1(+) 종양을 함유하지 않기 때문에, 영상화 성능은 주로 내인성 PD-L1 발현과 관련된 영상에서 측정된 배경 수준에 대해 평가되었다 (PD-L1(+) 조직의 고-감수성 검출에 대한 잠재력을 부여하는 낮은 배경을 가짐). 이들 연구에서, 생성된 PET 영상에서의 배경 수준은 매우 낮았고, 주목할 만한 방사성추적자 축적은 주로 신장, 비장, 및 방광인 것으로 나타났다.

[0575] 이전에 설치된 혈관 접근 포트 (VAP)를 갖는 시노몰구스 수컷 원숭이를 0.02 mg/kg 아트로핀, 5 mg/kg 텔라졸 및 0.01 mg/kg 부프레노르핀 I.M.로 마취시켰다 (모두 단일 시린지 내에 채취됨). 이어서 영상화 절차 동안 수화를 유지시키기 위해 유체 투여를 위한 i.v. 카테터를 요측피 혈관 내에 넣었다. 동물에 기관내 관 - 통상적으로 3.0 mm를 삽관하고, 마이크로PET® F220™ PET 기기 (지멘스 프리클리니칼 솔루션즈, 테네시주 녹스빌)의 영상화 베드로 전달하였다. 마취를 이소플루란 및 산소로 유지시키고, I.V. 유체 (LRS)를 영상화 절차 동안 6 ml/kg/hr의 속도로 투여하였다. 마이크로PET® F220™ 기기의 축방향 영상 영역은 단지 7.6 cm이기 때문에, 5개의 별개의 베드 위치에 걸친 영상을 획득하여 심장 바로 위에서 대략 골반까지의 동물의 복합 영상을 생성하였다.

[0576] 각각의 영상 영역에 대해, 최종 PET 영상의 감쇠 보정의 목적으로 ^{57}Co 포인트 공급원을 사용하여 10분 전송 영상을 먼저 획득하였다. 전송 영상이 모든 베드 위치에 대해 획득되면, 대략 1.5 mCi (대략 0.015 mg/kg)의 ^{18}F-E01 애드넥틴 방사성추적자를 설치된 VAP를 통해 투여하였다. 이어서 심장에서 대략 중심이 되는 위치 1에서 시작하여 동물의 골반으로 움직이면서 각각의 베드 위치에 대해 순차적으로 5분 지속기간 방출 스캔을 획득하였다. 각각의 위치 (1 내지 5)에서 영상이 획득되면, 영상화 베드를 다시 베드 위치 1로 되돌리고 과정을 반복하였다. 이러한 절차를 사용하여, 영상화 연구의 지속기간에 걸쳐 각각의 베드 위치에 대해 총 5개의 별개의 영상을 획득하였다.

[0577] 수집된 전송 영상을 사용하여 감쇠 보정하면서 필터링된 역투사 (FBP) 알고리즘을 사용하여 개별 영상을 재구성하고, 방사성동위원소 붕괴에 대해 보정하였다. 이어서 영상화 연구의 지속기간을 포괄하는 단일 패스로부터 수득된 모든 5개 베드 위치로부터의 영상을 정렬하여 최종 복합 영상을 생성하였다 (즉 단일 복합 영상은 위치 1 내지 5 베드로부터의 순차적 영상의 각각의 세트로부터 생성됨). 최종 영상을 육안으로 검사하여 가시적 방사성추적자 흡수 구역 (즉, 비장, 신장, 방광) 및 배경 조직 (근육)을 나타내었다 (도 6). ^{18}F-E01 애드넥틴의 배경 축적은 매우 낮았고, 배경 조직 예컨대 근육에서의 신호는 거의 가시적이지 않았다. 추가적으로, 흡수가 비장에서 확인되었고, 이는 mRNA 발현을 기반으로 하여 PD-L1(+)인 것으로 여겨진다. 따라서, 시노몰구스 원숭이에서의 연구는 내인성 PD-L1과 관련하여 고-감수성 PD-L1 영상화에 대한 잠재력을 입증한다.

[0578] 총합하면, 설치류 및 시노몰구스 원숭이에서의 PET 연구는 ^{64}Cu 및 ^{18}F 표지된 항-인간 PD-L1 애드넥틴이 낮은 수준 PD-L1 발현을 갖는 조직의 고-감수성 검출에 대한 잠재력을 갖는, PD-L1 양성 조직의 생체내 표지화를 위한 강력하고 특이적인 프로브를 제공한다는 것을 제시한다.

[0579] 생체내 영상화 실험을 또한 항-PD-L1 항체를 사용하여 수행하였고, 이러한 영상화제가 검출된 구역은 PD-L1 영상화제로 검출된 동일한 구역이어서, 이는 항-PD-L1 애드넥틴 영상화제가 생체내에서 PD-L1 양성 세포를 성공적으로 검출한다는 것을 확인시켜준다.

[0580] 실시예 16: [^{18}F]-E01 항-PD-L1 애드넥틴에 의한 인간 및 이종이식편 조직의 시험관내 자가방사선촬영

[0581] 인간 폐 종양 조직을 OCT 중에 포매하고, 동결될 때까지 2-5분 동안 2-메틸부탄 중에서 냉각시켰다. 샘플을 사용시까지 -80℃ 동결기 내에서 저장하였다. 인간 이종이식편 조직을 또한 검정에 포함시켰다. nu/nu 마우스의 대향하는 측복부에 4x10^{6} hPD-L1(+) L2987 세포 및 1.5x10^{6} hPD-L1(-) HT-29 t 세포를 피하로 도입하여 양측 이종이식편을 보유하는 마우스를 생성하였다. 생성된 이종이식 종양이 적절한 크기 (대략 200-300 mm^{3})에 도달하면, 마우스를 2% 이소플루란으로 마취시키고, 경추 탈구를 통해 희생시켰다. 신선한 종양 조직을 절제하고, OCT에 침지시키고, 동결될 때까지 2-5분 동안 2-메틸부탄 중에서 냉각시켰다. 이어서 조직을 호일/지프락(ZIPLOC)® 백 내에 포장하고, 사용시까지 -80℃에서 저장하였다. 모든 조직 (인간 폐 종양 및 이종이식편)에 대해 저온유지장치를 사용하여 5 μm 두께의 섹션 (2개 섹션/슬라이드로서 수집)으로 자르고, 유리 현미경 슬라

이드 상에 해동-탑재하고, 대략 30분 동안 공기 건조되도록 하였다.

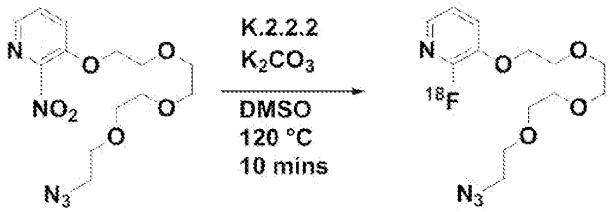
[0582] 각각 0.025 nM, 0.25 nM, 2.5 nM 및 25 nM의 콜드 (비표지된) A02 애드넥틴 및 25 nM 비-PD-L1 결합 애드넥틴을 사용한 차단 연구를 하기 조건을 사용하여 수행하였다. 개별 슬라이드, 농도당 1개 슬라이드를 플라스틱 슬라이드 카세트에 넣고, 다코 무혈청 단백질 차단 용액 중에서 30분 동안 사전-인큐베이션하였다. 이어서 추가의 인큐베이션을 위해 슬라이드를 유리 슬라이드 인큐베이션 챔버로 전달하였다. 별개로, 10.6 μl의 원래의 스톡 방사성리간드 용액 (실험 시점에 7064 nM)을 300 ml의 PBS + 0.5% BSA로 희석하여 0.25 nM ^{18}F-A02 애드넥틴의 원액을 생성하였다. 이러한 원액으로부터의, 40 ml를 각각의 인큐베이션 챔버에 첨가하였다. 이들 챔버 중 1개는 오직 방사성리간드 완충제 용액만을 함유하였고, 이를 총 결합 섹션으로 지칭하였다. 다른 인큐베이션 챔버에는 적절한 농도의 차단 화합물 (0.025 nM, 0.25 nM, 2.5 nM, 또는 25 nM의 비표지된 A02 애드넥틴 또는 25 nM의 비표지된 비-PD-L1 결합 애드넥틴)과 함께 이러한 원액 40 ml를 제공하였다. 슬라이드를 개별 완충제 용액 중에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하여 최대 결합에 도달하였다. 인큐베이션 후에, 각각의 처리군으로부터의 슬라이드를 인큐베이션 용액으로부터 제거하고, 빙냉 세척 완충제 (PBS + 0.5% BSA)에 3분 동안 넣고 4회 개별 세정하였다. 이어서 슬라이드를 차가운 공기 스트림 하에 대략 30분 동안 건조시켰다. 공기-건조된 슬라이드를 영상화 플레이트 (BAS-SR 3545S) 상에 밤새 실온에 둠으로써 슬라이드를 노출시켰다. 생체영상화 분석기 (후지필름 형광 영상 분석기, FLA-9000)를 사용하여 영상화 플레이트를 스캐닝하였다. 자가방사도 영상의 픽셀 크기는 100 μm였다. 멀티-게이지 소프트웨어를 사용하여 영상 분석을 수행하였다. 관심 영역 (ROI)을 모든 연구 그룹에서 전체 종양 조직을 둘러싸도록 도시하였다. 조직-연관 방사능으로부터의 자가방사선촬영 신호를 이들 ROI로부터 정량화하였다.

[0583] 총 결합 섹션과 비교 시 ^{18}F-A02 애드넥틴 방사성리간드의 분명한 치환이 인간 폐 종양 섹션 뿐만 아니라 인간 이종이식편 섹션 둘 다에서 비표지된 A02 애드넥틴의 4종의 상이한 농도 (0.025 nM, 0.25 nM, 2.5 nM 및 25 nM)에 대해 결정되었다. ^{18}F-A02의 용량 의존성 치환이 비표지된 A02 애드넥틴이 첨가된 모든 조직 섹션에서 관찰되었고, 25 nM 비-PD-L1 결합 애드넥틴은 총 결합과 비교 시 모든 조직에서 최소 차단을 제시하였다 (도 7).

[0584] 각각의 조직으로부터의 일련의 5 μm 조직 섹션에 대해 항-인간-PD-L1 면역조직화학적 절차를 적용하여 샘플 내 PD-L1 항원 발현의 수준을 확인하였다 (도 8).

[0585] 종합하면, 이들 결과는 인간 폐 종양 샘플 뿐만 아니라 인간 이종이식편 조직 둘 다에서의 PD-L1의 직접 가시화를 제공한다. 개별 조직에서 방사성리간드 결합의 수준은 IHC에 의한 동결 섹션의 PD-L1 염색의 강도에 상응하였다. 게다가, 비표지된 항-PD-L1 A02 애드넥틴에 의한 수용체의 용량 의존성 차단 (및 비표지된 비-PD-L1 결합 애드넥틴에 의한 차단의 결여)은 PET 영상화를 사용한 PD-L1 조직 발현의 가시화를 위한 ^{18}F-A02의 용도를 추가로 검증하였다.

[0586] 실시예 17: 상업적 GE 트레이서랩 FX2 N 합성 유닛을 사용한 방사성합성을 위한 일반적 절차에 따른 [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘의 자동화 제조

[0587] 

[0588] 절차:

[0589] [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘의 자동화 합성을 비-카세트 유형 GE 트레이서랩 FX2 N 합성 모듈을 사용하여 수행하였다. 합성 유닛의 설정을 표 4에 요약한다. 수성 [^{18}F]-플루오라이드 용액 (2.0 ml, 29.6 GBq/ 800 mCi)을 셉-팩 라이트 QMA로 전달하였다 [셉-팩 라이트 QMA 카트리지를 사용 전에 5ml 0.5 M 중탄산칼륨, 5 ml 탈이온수, 및 5 ml 아세토니트릴로 순차적으로 사전-조건화함]. 이러한 전달이 완결되면, 반응기에의 용리 혼합물 ("V1"로부터)의 첨가에 의해 QMA 셉-팩으로부터 수성 [^{18}F] 플루오라이드를 방출시켰다. 용매를 질소의 온화한 스트림 및 진공 하에 증발시켰다. 전구체의 용액 ("V3"으로부터)을

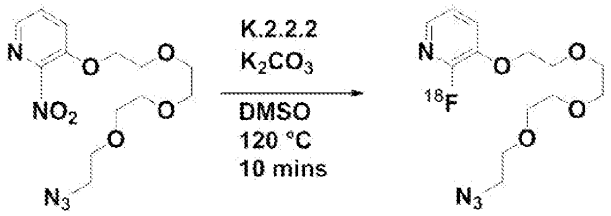
건조된 크립탄드 잔류물에 첨가하고, 이러한 반응 혼합물을 120℃에서 10분 동안 가열하였다. 이어서 4 ml 증류수 ("V4"로부터)를 반응기 내의 조 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 로딩의 종료를 제어하는 액체 센서를 통해 반정제용 HPLC의 5 ml 샘플 주입 루프로 전달하였다. 혼합물을 반정제용 HPLC 칼럼 (루나 C18(2). 250x10mm, 페노메넥스) 상에 로딩하였다. 수성 0.1% 트리플루오로아세트산 용액 중 35% 아세토니트릴의 혼합물을 분당 4.6 ml의 속도로 칼럼을 통해 플러싱하였다. 생성물을 이러한 HPLC 칼럼으로부터 15 ml 증류수를 함유하는 희석 플라스크 내로 수집하고, 그의 전체 내용물을 tC18 1 그램, 고체 상 추출 카트리지로 전달하였다. 352 mCi (13 GBq)의 [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘이 이러한 카트리지로부터 ("V14"로부터) 3 ml의 에탄올에 의해 방출되었고, 이는 알킨을 함유하는 적절한 생물제제와의 "클릭" 아지드-알킨 반응을 이용함으로써 ^{18}F 표지된 생물제제 생성물을 생성하는데 사용될 수 있다.

[0590] 표 4

바이알 1 (V1)	16 mg K.2.2.2, 3 mg 탄산칼륨, 0.1 ml 증류수 및 1.4 ml 아세토니트릴 중 용해됨
바이알 3 (V3)	0.5 ml DMSO 중 2 mg 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-니트로피리딘
바이알 4 (V4)	4 ml 증류수
바이알 14 (V14)	3 ml 100% 에탄올
희석 플라스크	15 ml 증류수
카트리지 1 (C1)	tC18 6 cc 1g 셉 팩
HPLC 칼럼	루나 C18(2), 250x10mm, 5 μm, 페노메넥스
HPLC 용매	수성 0.1% 트리플루오로아세트산 용액 중 35% 아세토니트릴
HPLC 유량	4.6 ml/분

[0591]

[0592] 실시예 18 IBA 신테라 합성 유닛에 대한 방사성합성을 위한 일반적 절차에 따른 [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘의 자동화 제조



[0593]

[0594] 절차:

[0595] [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘의 자동화 합성을 카세트 유형 IBA 신테라 합성 모듈 및 적절하게 어셈블리된 통합 유체 프로세서 키트를 사용하여 수행하였다. 통합 유체 프로세서 (IFP) 키트에 이러한 합성을 위한 적절한 전구체를 로딩하였고, 이는 표 5에 요약된다. 배리안 HPLC 유닛 상에서 정제를 수행하였다. HPLC의 주입 루프의 충전은 HPLC 유닛 상에서 질소의 정상 스트림에 의해 제어하였다. 둘 다의 자동화의 설정을 표 2에 요약한다. 수성 [^{18}F]-플루오라이드 용액 (2.0 ml, 29.6 GBq/ 800 mCi)을 셉-팩 라이트 QMA로 전달하였다 [셉-팩 라이트 QMA 카트리지를 사용 전에 5ml 0.5 M 중탄산칼륨, 5 ml 탈이온수, 및 5 ml 아세토니트릴로 순차적으로 사전-조건화함]. 이러한 전달이 완결되면, 반응기에의 용리 혼합물 ("V1"로부터)의 첨가에 의해 QMA 셉-팩으로부터 수성 [^{18}F] 플루오라이드를 방출시켰다. 용매를 질소의 온화한 스트림 및 진공 하에 증발시켰다. 전구체의 용액 ("V2"으로부터)을 건조된 크립탄드 잔류물에 첨가하고, 이러한 반응 혼합물을 120℃에서 10분 동안 가열하였다. 이어서 3 ml 증류수 ("V4"로부터)를 반응기 내의 조 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 로딩의 종료를 제어하는 액체 센서를 통해 반정제용 HPLC의 5 ml 샘플 주입 루프로 전달하였다. 혼합물을 반정제용 HPLC 칼럼 (루나 C18(2). 250x10mm, 페노메넥스) 상에 로딩하였다. 수성 0.1% 트리플루오로아세트산 용액 중 35% 아세토니트릴의 혼합물을 분당 4.6 ml의 속도로 칼럼을 통해 플러싱하

였다. 생성물을 이러한 HPLC 칼럼으로부터 15 ml 증류수를 함유하는 희석 플라스크 내로 수집하고, 그의 전체 내용물을 tC18 1 그램, 고체 상 추출 카트리지로 전달하였다. 325 mCi (12 GBq)의 [^{18}F]-3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-플루오로피리딘이 이러한 카트리지로부터 3 ml의 에탄올에 의해 방출되었고, 이는 알킨을 함유하는 적절한 생물제제와의 "클릭" 아지드-알킨 반응을 이용함으로써 ^{18}F 표지된 생물제제 생성물을 생성하는데 사용될 수 있다.

[0596] 표 5

바이알 1 (V1)	22 mg K.2.2.2, 4 mg 탄산칼륨, 0.3 ml 증류수 및 0.3 ml 아세토니트릴 중 용해됨
바이알 2 (V2)	0.5 ml DMSO 중 2 mg 3-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-니트로피리딘
바이알 4 (V4)	3 ml 증류수
희석 플라스크	15 ml 증류수
카트리지 1 (C1)	tC18 6 cc 1g 셉 팩
HPLC 칼럼	루나 C18(2), 250x10mm, 5 μm, 페노메넥스
HPLC 용매	수성 0.1% 트리플루오로아세트산 용액 중 35% 아세토니트릴
HPLC 유량	4.6 ml/분

[0597]

[0598] 실시예 19: ^{68}Ga-기반 항-PD-L1 애드넥틴 프로브의 합성

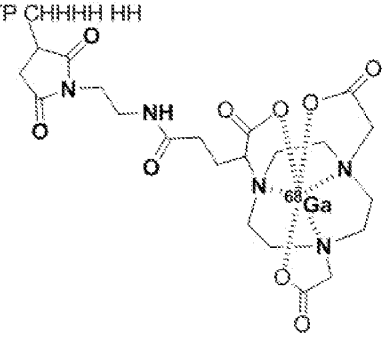
[0599] ^{68}Ga-E01-NODAGA의 합성

[0600] 0.1N 염산 용액 중 [^{68}Ga]-염화갈륨을 주위 온도에서 4분 동안 32 mg 아세트산나트륨 (NaOAc)으로 중화시키고, 생성된 용액을 교반하여 전체 부피가 적절하게 혼합되도록 보장하였다. 이어서 이 용액을 E01-NODAGA (1.3 mg/mL의 15μL) 용액에 첨가하고, 조 반응물을 온화하게 피펫팅하여 혼합되도록 한 다음, 주위 온도에서 15분 동안 정치시켰다. 조 반응 혼합물의 내용물을, 샘플의 로딩 전에 1x 포스페이트 완충 염수 (PBS, pH 7.4) 완충제 20 mL로 사전-활성화시킨 PD-10 탈염 칼럼으로 전달하였다. 추가의 1.5 mL의 1XPBS를 칼럼에 첨가한 다음, 추가의 0.8 ml 1XPBS 용액을 첨가하고, 이들 분획을 폐기하였다. 이어서 PD-10 칼럼의 1.4 mL 용리 후에 [^{68}Ga]-E01-NODAGA를 수집하여 목적 생성물로서 5.78 mCi (214 MBq)를 수득하였다. 품질 관리는 애질런트 PLRP-S HPLC 칼럼 크기: 250 x 4.60 mm, 8 μm, 280 nm 및 증류수 및 아세토니트릴 중 0.1% 포름산의 이동상을 사용하는 역상 HPLC 시스템을 사용하여 측정하였다. 구배 방법은 아세토니트릴의 백분율이 30분 시간 프레임에 걸쳐 10%에서 45%로 선형으로 증가되는 것을 사용하였다. [68Ga]-E01-NODAGA는 HPLC 크로마토그램의 22분 마크에서 참조 표준물과 함께 공동-용리되었다. 방사화학적 순도는 이 방법을 사용하여 98%인 것으로 측정되었다. [68Ga]-E01-NODAGA는 또한 크기 배제 크로마토그래피, (SEC) 칼럼: 지이 슈퍼덱스 200 GL 크기: 10 x 300 mm, 280 nm를 사용하여 20분 마크에서 참조 물질과 함께 공동-용리되었다.

1 MGVSD VPRDL EVVAA TPTSL LISWR AQLSP SFYYR ITYGE

41 TGGNS PVQEF TVPND VMTAT ISGLK PGVDY TITVY AVTTH

81 GVYFY SPISI NYRTP CHHHH HH



[0601]

[0602] 표 3: 서열 목록

SEQ ID	설명	서열
1	전장 야생형 인간 ^{10}Fn3 도메인	VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYYRITYGETGGNS PVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAVTGRGDSPASSK PISINYRT
2	코어 야생형 인간 ^{10}Fn3 도메인	EVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYYRITYGETGGNSPVQEFTVP GSKSTATISGLKPGVDYTITVYAVTGRGDSPASSKPISINYRT
3	가변 AB, BC, CD, DE, EF, 및 FG 루프를 갖는 코어 ^{10}Fn3-기반 스캐폴드	EVVAA(Z)$_a$LLISW(Z)$_x$YRITY(Z)$_b$FTV(Z)$_y$ATISGL(Z)$_c$Y TITVYA(Z)$_z$ISINYRT
4	가변 BC, DE, 및 FG 루프를 갖는 코어 ^{10}Fn3-기반 스캐폴드	EVVAATPTSLLISW(Z)$_x$YRITYGETGGNSPVQEFTV(Z)$_y$ATISG LKPGVDYTITVYA(Z)$_z$ISINYRT
5	ATI-968 코어 (일명 ADX_1760_C01)	EVVAATPTSLLISWIAPFYNVIYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGTG YTATISGLKPGVDYTITVYAVTDGASIASYAFPISINYRT
6	ATI-968 BC 루프	IAPFYNVIY
7	ATI-968 DE 루프	PGTGYT
8	ATI-968 FG 루프	VTDGASIASYAFP
9	ATI-968 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPFYNVIYYRITYGETGGNSPV QEFTVPGTGYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDGASIASYAFPISIN YRT
10	ATI-968 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPFYNVIYYRITYGETGGNSPV QEFTVPGTGYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDGASIASYAFPISIN YRTHHHHHH
11	ATI-968 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPFYNVIYYRITYGETGGNSPV QEFTVPGTGYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDGASIASYAFPISIN YRTEIDKPSQ
12	ATI-968 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPFYNVIYYRITYGETGGNSPV QEFTVPGTGYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDGASIASYAFPISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
13	ATI-968 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPFYNVIYYRITYGETGGNSPV QEFTVPGTGYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDGASIASYAFPISIN YRTPC
14	ATI-968 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPFYNVIYYRITYGETGGNSPV QEFTVPGTGYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDGASIASYAFPISIN YRTPCHHHHHH
15	ATI-968 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPFYNVIYYRITYGETGGNSP VQEFTVPGTGYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDGASIASYAFPISI NYRTEIDKPSQHHHHHH
16	ATI-968 - 코어 (뉴클레오티드 서열)	GAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGATCG CTCCGTTCTACAATGTCATCTATTACCGCATCACTTACGGCGAAAC AGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTACTGGT TATACAGCTACAATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCACTGATGGAGCATCCATTGCTTCATACGC GTTTCCAATTTCCATTAATTACCGCACA
17	ATI-968 w/ N 리더 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGATCGCTCCGTTCTACAATGT CATCTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTACTGGTTATACAGCTACAATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT

[0603]

		CACTGATGGAGCATCCATTGCTTCATACGCGTTTCCAATTTCCATT AATTACCGCACA
18	ATI-968 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGATCGCTCCGTTCTACAATGT CATCTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTACTGGTTATACAGCTACAATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTGATGGAGCATCCATTGCTTCATACGCGTTTCCAATTTCCATT AATTACCGCACACCGTGC
19	ATI-968 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGATCGCTCCGTTCTACAATGT CATCTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTACTGGTTATACAGCTACAATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTGATGGAGCATCCATTGCTTCATACGCGTTTCCAATTTCCATT AATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACC ACCACTGA
20	ATI-964 코어 (ADX_5322_A02의 모)	EVVAATPTSLLISWSYDGSIERYYRITYGETGGNSPVQEFTVPPDQ KTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYYRESPISINYRT
21	ATI-964 BC 루프	SYDGSIERY
22	ATI-964 DE 루프	PPDQKT
23	ATI-964 FG 루프	VRLEEAHYYRESP
24	ATI-964 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGSIERYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYYRESPISIN YRT
25	ATI-964 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGSIERYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYYRESPISIN YRTHHHHHH
26	ATI-964 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGSIERYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYYRESPISIN YRTEIDKPSQ
27	ATI-964 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGSIERYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYYRESPISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
28	ATI-964 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGSIERYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYYRESPISIN YRTPC
29	ATI-964 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGSIERYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYYRESPISIN YRTPCHHHHHH
30	ATI-964 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGSIERYYRITYGETGGNSP VQEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYYRESPISI NYRTEIDKPSQHHHHHH
31	ATI-964 - 코어 (뉴클레오티드 서열)	GAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTT ACGACGGTTCGATTGAACGTTATTACCGCATCACTTACGGCGAAAC AGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCCGGATCAG AAGACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCAGGCTGGAAGAAGCTCATTACTATCGAGA GTCTCCAATTTCCATTAATTACCGCACA
32	ATI-964 w/ N 리더 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTTACGACGGTTCGATTGA ACGTTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCCGGATCAGAAGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CAGGCTGGAAGAAGCTCATTACTATCGAGAGTCTCCAATTTCCATT AATTACCGCACA

[0604]

33	ATI-964 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTTACGACGGTTCGATTGA ACGTTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCCGGATCAGAAGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CAGGCTGGAAGAAGCTCATTACTATCGAGAGTCTCCAATTTCCATT AATTACCGCACACCGTGC
34	ATI-964 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTTACGACGGTTCGATTGA ACGTTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCCGGATCAGAAGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CAGGCTGGAAGAAGCTCATTACTATCGAGAGTCTCCAATTTCCATT AATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACC ACCACTGA
35	ATI-965 코어	EVVAATPTSLLISWTAYDSVDKYYRITYGETGGNSPVQEFTVGPRH HTATISGLKPGVDYTITVYAVYHTEPGYHAHMPISINYRT
36	ATI-965 BC 루프	TAYDSVDKY
37	ATI-965 DE 루프	GPRHHT
38	ATI-965 FG 루프	VYHTEPGYHAHMP
39	ATI-965 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYDSVDKYYRITYGETGGNSPV QEFTVGPRHHTATISGLKPGVDYTITVYAVYHTEPGYHAHMPISIN YRT
40	ATI-965 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYDSVDKYYRITYGETGGNSPV QEFTVGPRHHTATISGLKPGVDYTITVYAVYHTEPGYHAHMPISIN YRTHHHHHH
41	ATI-965 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYDSVDKYYRITYGETGGNSPV QEFTVGPRHHTATISGLKPGVDYTITVYAVYHTEPGYHAHMPISIN YRTEIDKPSQ
42	ATI-965 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYDSVDKYYRITYGETGGNSPV QEFTVGPRHHTATISGLKPGVDYTITVYAVYHTEPGYHAHMPISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
43	ATI-965 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYDSVDKYYRITYGETGGNSPV QEFTVGPRHHTATISGLKPGVDYTITVYAVYHTEPGYHAHMPISIN YRTPC
44	ATI-965 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYDSVDKYYRITYGETGGNSPV QEFTVGPRHHTATISGLKPGVDYTITVYAVYHTEPGYHAHMPISIN YRTPCHHHHHH
45	ATI-965 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYDSVDKYYRITYGE TGGNSPVQEFTVGPRHHTATISGLKPGVDYTITVYAVYHTEPGYHA HMPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
46	ATI-965 - 코어 (뉴클레오티드 서열)	GAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGACTG CATACGACTCTGTTGACAAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAAC AGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGGGCCCTAGACAT CACACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCTATCACACTGAACCGGGCTATCATGCTCA TATGCCAATTTCCATTAATTACCGCACA
47	ATI-965 w/ N 리더 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGACTGCATACGACTCTGTTGA CAAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGGGCCCTAGACATCACACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CTATCACACTGAACCGGGCTATCATGCTCATATGCCAATTTCCATT AATTACCGCACA
48	ATI-965 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGACTGCATACGACTCTGTTGA CAAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT

[0605]

	말단 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	GTCCAGGAGTTCACTGTGGGCCCTAGACATCACACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CTATCACACTGAACCGGGCTATCATGCTCATATGCCAATTTCCATT AATTACCGCACACCGTGC
49	ATI-965 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGACTGCATACGACTCTGTTGA CAAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGGGCCCTAGACATCACACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CTATCACACTGAACCGGGCTATCATGCTCATATGCCAATTTCCATT AATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACC ACCACTGA
50	ATI-966 코어	EVVAATPTSLLISWHRFSSIMAYYRITYGETGGNSPVQEFTVAGSV NTATISGLKPGVDYTITVYAVTIHNVSFPISINYRT
51	ATI-966 BC 루프	HRFSSIMAY
52	ATI-966 DE 루프	AGSVNT
53	ATI-966 FG 루프	VTIHNVSFP
54	ATI-966 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHRFSSIMAYYRITYGETGGNSPV QEFTVAGSVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTIHNVSFPISINYRT
55	ATI-966 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHRFSSIMAYYRITYGETGGNSPV QEFTVAGSVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTIHNVSFPISINYRTH HHHHH
56	ATI-966 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHRFSSIMAYYRITYGETGGNSPV QEFTVAGSVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTIHNVSFPISINYRTE IDKPSQ
57	ATI-966 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHRFSSIMAYYRITYGETGGNSPV QEFTVAGSVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTIHNVSFPISINYRTE IDKPSQHHHHHH
58	ATI-966 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHRFSSIMAYYRITYGETGGNSPV QEFTVAGSVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTIHNVSFPISINYRTP C
59	ATI-966 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHRFSSIMAYYRITYGETGGNSPV QEFTVAGSVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTIHNVSFPISINYRTP CHHHHHH
60	ATI-966 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHRFSSIMAYYRITYGETGGNSP VQEFTVAGSVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTIHNVSFPISINYRT EIDKPSQHHHHHH
61	ATI-966 - 코어 (뉴클레오티드 서열)	GAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCATA GGTTCTCTTCTATCATGGCGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAAC AGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGGCTGGCTCTGTT AACACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCACGATCCATAACGTTTCTTTCCCAATTTC CATTAATTACCGCACA
62	ATI-966w/ N 리더 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCATAGGTTCTCTTCTATCAT GGCGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGGCTGGCTCTGTTAACACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACGATCCATAACGTTTCTTTCCCAATTTCCATTAATTACCGCACA
63	ATI-966 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCATAGGTTCTCTTCTATCAT GGCGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGGCTGGCTCTGTTAACACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACGATCCATAACGTTTCTTTCCCAATTTCCATTAATTACCGCACA CCGTGC
64	ATI-966 w/ N 리더 및 C	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA

[0606]

	테일 + his 태그 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCATAGGTTCTCTTCTATCAT GGCGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGGCTGGCTCTGTTAACACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACGATCCATAACGTTTCTTTCCCAATTTCCATTAATTACCGCACA GAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACCACCACTGA
65	ATI-967 코어 (ADX_5417_E01의 모)	EVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYYRITYGETGGNSPVQEFTVPVAS GTATISGLKPGVDYTITVYAVTSHGIYFYAPISINYRT
66	ATI-967 BC 루프	QGQLSPSFY
67	ATI-967 DE 루프	PVASGT
68	ATI-967 FG 루프	VTSHGIYFYAP
69	ATI-967 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPVASGTATISGLKPGVDYTITVYAVTSHGIYFYAPISINYR T
70	ATI-967 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPVASGTATISGLKPGVDYTITVYAVTSHGIYFYAPISINYR THHHHHH
71	ATI-967 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPVASGTATISGLKPGVDYTITVYAVTSHGIYFYAPISINYR TEIDKPSQ
72	ATI-967 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPVASGTATISGLKPGVDYTITVYAVTSHGIYFYAPISINYR TEIDKPSQHHHHHH
73	ATI-967 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPVASGTATISGLKPGVDYTITVYAVTSHGIYFYAPISINYR TPC
74	ATI-967 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPVASGTATISGLKPGVDYTITVYAVTSHGIYFYAPISINYR TPCHHHHHH
75	ATI-967 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYYRITYGETGGNSP VQEFTVPVASGTATISGLKPGVDYTITVYAVTSHGIYFYAPISINY RTEIDKPSQHHHHHH
76	ATI-967 - 코어 (뉴클레오티드 서열)	GAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGG GACAGCTGTCTCCGTCTTTCTATTACCGAATCACTTACGGCGAAAC AGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGTTGCTAGT GGGACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCACTTCTCATGGCATATACTTCTACGCTCC AATTTCCATTAATTACCGCACA
77	ATI-967 w/ N 리더 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGGACAGCTGTCTCCGTC TTTCTATTACCGAATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGTTGCTAGTGGGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTTCTCATGGCATATACTTCTACGCTCCAATTTCCATTAATTAC CGCACA
78	ATI-967 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGGACAGCTGTCTCCGTC TTTCTATTACCGAATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGTTGCTAGTGGGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTTCTCATGGCATATACTTCTACGCTCCAATTTCCATTAATTAC CGCACACCGTGC
79	ATI-967 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그 (N-말단 메티오닌을 갖는	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGGACAGCTGTCTCCGTC TTTCTATTACCGAATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGTTGCTAGTGGGACAGCTACCATCA

[0607]

	뉴클레오티드 서열)	GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTTCTCATGGCATATACTTCTACGCTCCAATTTCCATTAATTAC CGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACCACCACT GAT
80	ADX_5322_A02 코어	EVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPPDQ KTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISINYRT
81	ADX_5322_A02 BC 루프	SYDGPIDRY
82	ADX_5322_A02 DE 루프	PPDQKT
83	ADX_5322_A02 FG 루프	VRLEEAHYNREFP
84	ADX_5322_A02 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISIN YRT
85	ADX_5322_A02 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISIN YRTHHHHHH
86	ADX_5322_A02 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISIN YRTEIDKPSQ
87	ADX_5322_A02 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
88	ADX_5322_A02 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISIN YRTPC
89	ADX_5322_A02 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISIN YRTPCHHHHHH
90	ADX_5322_A02-Mal-DBCO-FFPF18	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISIN YRTPC-[MaleamIDe-DBCO-FFP(18F)]
91	ADX_5322_A02 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSP VQEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISI NYRTPCHHHHHH
92	ADX_5322_A02 - 코어 (뉴클레오티드 서열)	GAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTT ACGATGGCCCAATTGACCGGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAAC AGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCCGGATCAG AAGACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCCGGCTGGAAGAAGCTCATTACAATCGAGA GTTTCCAATTTCCATTAATTACCGCACA
93	ADX_5322_A02 w/ N 리더 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTTACGATGGCCCAATTGA CCGGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCCGGATCAGAAGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CCGGCTGGAAGAAGCTCATTACAATCGAGAGTTTCCAATTTCCATT AATTACCGCACA
94	ADX_5322_A02 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTTACGATGGCCCAATTGA CCGGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCCGGATCAGAAGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CCGGCTGGAAGAAGCTCATTACAATCGAGAGTTTCCAATTTCCATT AATTACCGCACACCGTGC
95	ADX_5322_A02 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그 (N-말단 메티오닌을 갖는	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTTACGATGGCCCAATTGA CCGGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCCGGATCAGAAGACAGCTACCATCA

[0608]

	뉴클레오티드 서열)	GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CCGGCTGGAAGAAGCTCATTACAATCGAGAGTTTCCAATTTCCATT AATTACCGCACACCGTGCCACCATCACCACCACCACTGA
96	ADX_5417_E01 코어	EVVAATPTSLLISWRAQLSPSFYYRITYGETGGNSPVQEFTVPNDV MTATISGLKPGVDYTITVYAVTTHGVYFYSPISINYRT
97	ADX_5417_E01 BC 루프	RAQLSPSFY
98	ADX_5417_E01 DE 루프	PNDVMT
99	ADX_5417_E01 FG 루프	VTTHGVYFYSP
100	ADX_5417_E01 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRAQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPNDVMTATISGLKPGVDYTITVYAVTTHGVYFYSPISINYR T
101	ADX_5417_E01 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRAQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPNDVMTATISGLKPGVDYTITVYAVTTHGVYFYSPISINYR THHHHHH
102	ADX_5417_E01 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRAQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPNDVMTATISGLKPGVDYTITVYAVTTHGVYFYSPISINYR TEIDKPSQ
103	ADX_5417_E01 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRAQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPNDVMTATISGLKPGVDYTITVYAVTTHGVYFYSPISINYR TEIDKPSQHHHHHH
104	ADX_5417_E01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRAQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPNDVMTATISGLKPGVDYTITVYAVTTHGVYFYSPISINYR TPC
105	ADX_5417_E01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRAQLSPSFYYRITYGETGGNSPV QEFTVPNDVMTATISGLKPGVDYTITVYAVTTHGVYFYSPISINYR TPCHHHHHH
106	ADX-5417_E01 -Mal-DBCO-FFPF18	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYDGPIDRYYRITYGETGGNSPV QEFTVPPDQKTATISGLKPGVDYTITVYAVRLEEAHYNREFPISIN YRTPC-[MaleamIDe-DBCO-FFP(18F)]
107	ADX-5417_E01 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRAQLSPSFYYRITYGETGGNSP VQEFTVPNDVMTATISGLKPGVDYTITVYAVTTHGVYFYSPISINY RTPCHHHHHH
108	ADX-5417_E01 - 코어 (뉴클레오티드 서열)	GAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGAGGG CTCAGCTGTCTCCGTCTTTCTATTACCGCATCACTTACGGCGAAAC AGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTAATGATGTA ATGACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCACTACTCATGGTGTTTATTTCTACTCACC AATTTCCATTAATTACCGCACA
109	ADX_5417_E01 w/ N 리더 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGAGGGCTCAGCTGTCTCCGTC TTTCTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTAATGATGTAATGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTACTCATGGTGTTTATTTCTACTCACCAATTTCCATTAATTAC CGCACA
110	ADX_5417_E01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGAGGGCTCAGCTGTCTCCGTC TTTCTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTAATGATGTAATGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTACTCATGGTGTTTATTTCTACTCACCAATTTCCATTAATTAC CGCACACCGTGC
111	ADX_5417_E01 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그 (N-말단 메티오닌을 갖는 뉴클레오티드 서열)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCA CCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGAGGGCTCAGCTGTCTCCGTC TTTCTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTCACTGTGCCTAATGATGTAATGACAGCTACCATCA GCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT

[0609]

		CACTACTCATGGTGTTTATTTCTACTCACCAATTTCCATTAATTAC CGCACACCGTGCCACCATCACCACCACCACTGA
112	ATI_1420_A10 코어	EVVAATPTSLLISWPYPSYYIEYRITYGETGGNSPVQEFTVQSMKA TISGLKPGVDYTITVYAIRHPGMLEFGISINYRT
113	ATI_1420_A10 BC 루프	PYPSYYIE
114	ATI_1420_A10 DE 루프	IRHPGMLEFG
115	ATI_1420_A10 FG 루프	VTDGASIASYAFP
116	ATI_1420_A10 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPSYYIEYRITYGETGGNSPVQ EFTVQSMKATISGLKPGVDYTITVYAIRHPGMLEFGISINYRT
117	ATI_1420_A10 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPSYYIEYRITYGETGGNSPVQ EFTVQSMKATISGLKPGVDYTITVYAIRHPGMLEFGISINYRTHHH HHH
118	ATI_1420_A10 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPSYYIEYRITYGETGGNSPVQ EFTVQSMKATISGLKPGVDYTITVYAIRHPGMLEFGISINYRTEID KPSQ
119	ATI_1420_A10w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPSYYIEYRITYGETGGNSPVQ EFTVQSMKATISGLKPGVDYTITVYAIRHPGMLEFGISINYRTEID KPSQHHHHHH
120	ATI_1420_A10w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPSYYIEYRITYGETGGNSPVQ EFTVQSMKATISGLKPGVDYTITVYAIRHPGMLEFGISINYRTPC
121	ATI_1420_A10 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPSYYIEYRITYGETGGNSPVQ EFTVQSMKATISGLKPGVDYTITVYAIRHPGMLEFGISINYRTPCH HHHHH
122	ATI_1420_A10- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPSYYIEYRITYGETGGNSPV QEFTVQSMKATISGLKPGVDYTITVYAIRHPGMLEFGISINYRTEI DKPSQHHHHHH
123	ATI_1420_B09 코어	EVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNSPVQEFTVGSV NATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRT
124	ATI_1420_B09 BC 루프	HKFSSLMS
125	ATI_1420_B09 DE 루프	GSVN
126	ATI_1420_B09 FG 루프	IHNVGF
127	ATI_1420_B09 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNSP VQEFTVGSVNATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRT
128	ATI_1420_B09 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNSP VQEFTVGSVNATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRTHHH HHH
129	AATI_1420_B09 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNSP VQEFTVGSVNATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRTEID KPSQ
130	ATI_1420_B09 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNSP VQEFTVGSVNATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRTEID KPSQHHHHHH
131	ATI_1420_B09 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNSP VQEFTVGSVNATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRTPC
132	ATI_1420_B09 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNSP VQEFTVGSVNATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRTPCH HHHHH
133	ATI_1420_B09- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNS PVQEFTVGSVNATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRTEI DKPSQHHHHHH

[0610]

134	ATI_1420_C02 코어	EVVAATPTSLLISWRIKSYYAYRITYGETGGNSPVQEFTVRQHV ATISGLKPGVDYTITVYARLGDVELVYEISINYRT
135	ATI_1420_C02 BC 루프	RIKSYYA
136	ATI_1420_C02 DE 루프	RQHV
137	ATI_1420_C02 FG 루프	RLGDVELVYE
138	ATI_1420_C02 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYYAYRITYGETGGNSPV QEFTVRQHVATISGLKPGVDYTITVYARLGDVELVYEISINYRT
139	ATI_1420_C02 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNSP VQEFTVGSVNATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRTHHH HHH
140	ATI_1420_C02 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYYAYRITYGETGGNSPV QEFTVRQHVATISGLKPGVDYTITVYARLGDVELVYEISINYRT EIDKPSQ
141	ATI_1420_C02 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYYAYRITYGETGGNSPV QEFTVRQHVATISGLKPGVDYTITVYARLGDVELVYEISINYRT EIDKPSQHHHHHH
142	ATI_1420_C02 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYYAYRITYGETGGNSPV QEFTVRQHVATISGLKPGVDYTITVYARLGDVELVYEISINYRT PC
143	ATI_1420_C02 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHKFSSLMSYRITYGETGGNSP VQEFTVGSVNATISGLKPGVDYTITVYAIHNVGFISINYRTPCH HHHHH
144	ATI_1420_C02- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYYAYRITYGETGGNSP VQEFTVRQHVATISGLKPGVDYTITVYARLGDVELVYEISINYR TEIDKPSQHHHHHH
145	ATI_1420_C11 코어	EVVAATPTSLLISWMYPLKSVPYRITYGETGGNSPVQEFTVYSS GATISGLKPGVDYTITVYAMSYSTYHAFMISINYRT
146	ATI_1420_C11 BC 루프	MYPLKSVP
147	ATI_1420_C11 DE 루프	YSSG
148	ATI_1420_C11 FG 루프	MSYSTYHAFM
149	ATI_1420_C11 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMYPLKSVPYRITYGETGGNSP VQEFTVYSSGATISGLKPGVDYTITVYAMSYSTYHAFMISINYR T
150	ATI_1420_C11 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMYPLKSVPYRITYGETGGNSP VQEFTVYSSGATISGLKPGVDYTITVYAMSYSTYHAFMISINYR THHHHHH
151	ATI_1420_C11 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMYPLKSVPYRITYGETGGNSP VQEFTVYSSGATISGLKPGVDYTITVYAMSYSTYHAFMISINYR TEIDKPSQ
152	ATI_1420_C11 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMYPLKSVPYRITYGETGGNSP VQEFTVYSSGATISGLKPGVDYTITVYAMSYSTYHAFMISINYR TEIDKPSQHHHHHH
153	ATI_1420_C11 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMYPLKSVPYRITYGETGGNSP VQEFTVYSSGATISGLKPGVDYTITVYAMSYSTYHAFMISINYR TPC
154	ATI_1420_C11 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMYPLKSVPYRITYGETGGNSP VQEFTVYSSGATISGLKPGVDYTITVYAMSYSTYHAFMISINYR TPCHHHHHH
155	AATI_1420_C11- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMYPLKSVPYRITYGETGGNS PVQEFTVYSSGATISGLKPGVDYTITVYAMSYSTYHAFMISINY RTEIDKPSQHHHHHH

[0611]

156	ATI_1420_D01 코어	EVVAATPTSLLISWRTVPETDYRITYGETGGNSPVQEFTVPDNT ATISGLKPGVDYTITVYALETAHYNRDYISINYRT
157	ATI_1420_D01 BC 루프	RTVPETD
158	ATI_1420_D01 DE 루프	PDNT
159	ATI_1420_D01 FG 루프	LETAHYNRDY
160	ATI_1420_D01 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRTVPETDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDNTATISGLKPGVDYTITVYALETAHYNRDYISINYRT
161	ATI_1420_D01 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRTVPETDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDNTATISGLKPGVDYTITVYALETAHYNRDYISINYRT HHHHHH
162	ATI_1420_D01 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRTVPETDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDNTATISGLKPGVDYTITVYALETAHYNRDYISINYRT EIDKPSQ
163	ATI_1420_D01 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRTVPETDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDNTATISGLKPGVDYTITVYALETAHYNRDYISINYRT EIDKPSQHHHHHH
164	ATI_1420_D01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRTVPETDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDNTATISGLKPGVDYTITVYALETAHYNRDYISINYRT PC
165	ATI_1420_D01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRTVPETDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDNTATISGLKPGVDYTITVYALETAHYNRDYISINYRT PCHHHHHH
166	ATI_1420_D01- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRTVPETDYRITYGETGGNSP VQEFTVPDNTATISGLKPGVDYTITVYALETAHYNRDYISINYR TEIDKPSQHHHHHH
167	ATI_1420_D05 코어	EVVAATPTSLLISWTAYYSTIKYRITYGETGGNSPVQEFTVGPK HHATISGLKPGVDYTITVYAYNTKPGYHAHQISINYRT
168	ATI_1420_D05 BC 루프	TAYYSTIK
169	ATI_1420_D05 DE 루프	GPKHH
170	ATI_1420_D05 FG 루프	YNTKPGYHAHQ
171	ATI_1420_D05 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYYSTIKYRITYGETGGNSP VQEFTVGPKHHATISGLKPGVDYTITVYAYNTKPGYHAHQISIN YRT
172	ATI_1420_D05 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYYSTIKYRITYGETGGNSP VQEFTVGPKHHATISGLKPGVDYTITVYAYNTKPGYHAHQISIN YRTHHHHHH
173	ATI_1420_D05 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYYSTIKYRITYGETGGNSP VQEFTVGPKHHATISGLKPGVDYTITVYAYNTKPGYHAHQISIN YRTEIDKPSQ
174	ATI_1420_D05 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYYSTIKYRITYGETGGNSP VQEFTVGPKHHATISGLKPGVDYTITVYAYNTKPGYHAHQISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
175	ATI_1420_D05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYYSTIKYRITYGETGGNSP VQEFTVGPKHHATISGLKPGVDYTITVYAYNTKPGYHAHQISIN YRTPC
176	ATI_1420_D05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYYSTIKYRITYGETGGNSP VQEFTVGPKHHATISGLKPGVDYTITVYAYNTKPGYHAHQISIN YRTPCHHHHHH
177	ATI_1420_D05- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTAYYSTIKYRITYGETGGNS PVQEFTVGPKHHATISGLKPGVDYTITVYAYNTKPGYHAHQISI NYRTEIDKPSQHHHHHH

[0612]

[0613]

178	ATI_1420_D10 코어	EVVAATPTSLLISWRIPSYHIQYRITYGETGGNSPVQEFTVYQK YATISGLKPGVDYTITVYAVSPPKQLRFGISINYRT
179	ATI_1420_D10 BC 루프	RIPSYHIQ
180	ATI_1420_D10 DE 루프	YQKY
181	ATI_1420_D10 FG 루프	VSPPKQLRFG
182	ATI_1420_D10 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIPSYHIQYRITYGETGGNSP VQEFTVYQKYATISGLKPGVDYTITVYAVSPPKQLRFGISINYR T
183	ATI_1420_D10 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIPSYHIQYRITYGETGGNSP VQEFTVYQKYATISGLKPGVDYTITVYAVSPPKQLRFGISINYR THHHHHH
184	ATI_1420_D10 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIPSYHIQYRITYGETGGNSP VQEFTVYQKYATISGLKPGVDYTITVYAVSPPKQLRFGISINYR TEIDKPSQ
185	ATI_1420_D10 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIPSYHIQYRITYGETGGNSP VQEFTVYQKYATISGLKPGVDYTITVYAVSPPKQLRFGISINYR TEIDKPSQHHHHHH
186	ATI_1420_D10 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIPSYHIQYRITYGETGGNSP VQEFTVYQKYATISGLKPGVDYTITVYAVSPPKQLRFGISINYR TPC
187	ATI_1420_D10 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIPSYHIQYRITYGETGGNSP VQEFTVYQKYATISGLKPGVDYTITVYAVSPPKQLRFGISINYR TPCHHHHHH
188	ATI_1420_D010- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIPSYHIQYRITYGETGGNS PVQEFTVYQKYATISGLKPGVDYTITVYAVSPPKQLRFGISINY RTEIDKPSQHHHHHH
189	ATI_1420_F10_코어	EVVAATPTSLLISWPAPPSYVFYRITYGETGGNSPVQEFTVYPY MATISGLKPGVDYTITVYAYTSGFSISINYRT
190	ATI_1420_F10 BC 루프	PAPPSYVF
191	ATI_1420_F10 DE 루프	YPYM
192	ATI_1420_F10 FG 루프	YTSGFS
193	ATI_1420_F10 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPAPPSYVFYRITYGETGGNSP VQEFTVYPYMATISGLKPGVDYTITVYAYTSGFSISINYRT
194	ATI_1420_F10 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPAPPSYVFYRITYGETGGNSP VQEFTVYPYMATISGLKPGVDYTITVYAYTSGFSISINYRTHHH HHH
195	ATI_1420_F10 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPAPPSYVFYRITYGETGGNSP VQEFTVYPYMATISGLKPGVDYTITVYAYTSGFSISINYRTEID KPSQ
196	ATI_1420_F10 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPAPPSYVFYRITYGETGGNSP VQEFTVYPYMATISGLKPGVDYTITVYAYTSGFSISINYRTEID KPSQHHHHHH
197	ATI_1420_F10 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPAPPSYVFYRITYGETGGNSP VQEFTVYPYMATISGLKPGVDYTITVYAYTSGFSISINYRTPC
198	ATI_1420_F10 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPAPPSYVFYRITYGETGGNSP VQEFTVYPYMATISGLKPGVDYTITVYAYTSGFSISINYRTPCH HHHHH
199	ATI_1420_F10- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPAPPSYVFYRITYGETGGNS PVQEFTVYPYMATISGLKPGVDYTITVYAYTSGFSISINYRTEI DKPSQHHHHHH

200	ATI_1421_C05_코어	EVVAATPTSLLISWYMDHKSKYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQR ATISGLKPGVDYTITVYALSEAHYLRDKISINYRT
201	ATI_1421_C05 BC 루프	YMDHKSK
202	ATI_1421_C05 DE 루프	PDQR
203	ATI_1421_C05 FG 루프	LSEAHYLRDK
204	ATI_1421_C05 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYMDHKSKYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQRATISGLKPGVDYTITVYALSEAHYLRDKISINYRT
205	ATI_1421_C05 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYMDHKSKYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQRATISGLKPGVDYTITVYALSEAHYLRDKISINYRT HHHHHH
206	ATI_1421_C05 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYMDHKSKYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQRATISGLKPGVDYTITVYALSEAHYLRDKISINYRT EIDKPSQ
207	ATI_1421_C05 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYMDHKSKYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQRATISGLKPGVDYTITVYALSEAHYLRDKISINYRT EIDKPSQHHHHHH
208	ATI_1421_C05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYMDHKSKYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQRATISGLKPGVDYTITVYALSEAHYLRDKISINYRT PC
209	ATI_1421_C05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYMDHKSKYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQRATISGLKPGVDYTITVYALSEAHYLRDKISINYRT PCHHHHHH
210	ATI_1421_C05- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYMDHKSKYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQRATISGLKPGVDYTITVYALSEAHYLRDKISINYR TEIDKPSQHHHHHH
211	ATI_1421_C06 코어	EVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQA ATISGLKPGVDYTITVYALQTAHYYRQHISINYRT
212	ATI_1421_C06 BC 루프	ENLASYQ
213	ATI_1421_C06DE 루프	PDQA
214	ATI_1421_C06FG 루프	LQTAHYYRQH
215	ATI_1421_C06 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQAATISGLKPGVDYTITVYALQTAHYYRQHISINYRT
216	ATI_1421_C06 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQAATISGLKPGVDYTITVYALQTAHYYRQHISINYRT HHHHHH
217	ATI_1421_C06w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQAATISGLKPGVDYTITVYALQTAHYYRQHISINYRT EIDKPSQ
218	ATI_1421_C06 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQAATISGLKPGVDYTITVYALQTAHYYRQHISINYRT EIDKPSQHHHHHH
219	ATI_1421_C06 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQAATISGLKPGVDYTITVYALQTAHYYRQHISINYRT PC
220	ATI_1421_C06 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQAATISGLKPGVDYTITVYALQTAHYYRQHISINYRT PCHHHHHH
221	ATI_1421_C06- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQAATISGLKPGVDYTITVYALQTAHYYRQHISINYR TEIDKPSQHHHHHH
222	ATI 1421_D05 코어	EVVAATPTSLLISWYYVQYNDYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQS ATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT

[0614]

223	ATI 1421_D05 BC 루프	YYVQYND
224	ATI 1421_D05 DE 루프	PDQS
225	ATI 1421_D05 FG 루프	LEKAHYYRQN
226	ATI 1421_D05 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYYVQYNDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT
227	ATI 1421_D05 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYYVQYNDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT HHHHHH
228	ATI 1421_D05 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYYVQYNDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT EIDKPSQ
229	ATI 1421_D05 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYYVQYNDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT EIDKPSQHHHHHH
230	ATI 1421_D05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYYVQYNDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT PC
231	ATI 1421_D05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYYVQYNDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT PCHHHHHH
232	ATI 1421_D05 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYYVQYNDYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYR TEIDKPSQHHHHHH
233	ATI_1421_D06 코어	EVVAATPTSLLISWGHNYDDEYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQY ATISGLKPGVDYTITVYALAEAHVRKNHISINYRT
234	ATI_1421_D06 BC 루프	GHNYDDE
235	ATI_1421_D06 DE 루프	PDQY
236	ATI_1421_D06 FG 루프	LAEAHVRKNH
237	ATI_1421_D06 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGHNYDDEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQYATISGLKPGVDYTITVYALAEAHVRKNHISINYRT
238	ATI_1421_D06 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGHNYDDEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQYATISGLKPGVDYTITVYALAEAHVRKNHISINYRT HHHHHH
239	ATI_1421_D06 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGHNYDDEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQYATISGLKPGVDYTITVYALAEAHVRKNHISINYRT EIDKPSQ
240	ATI_1421_D06 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGHNYDDEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQYATISGLKPGVDYTITVYALAEAHVRKNHISINYRT EIDKPSQHHHHHH
241	ATI_1421_D06 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGHNYDDEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQYATISGLKPGVDYTITVYALAEAHVRKNHISINYRT PC
242	ATI_1421_D06 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGHNYDDEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQYATISGLKPGVDYTITVYALAEAHVRKNHISINYRT PCHHHHHH
243	ATI_1421_D06 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGHNYDDEYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQYATISGLKPGVDYTITVYALAEAHVRKNHISINYR TEIDKPSQHHHHHH
244	ATI_1421_E03 코어	EVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQK ATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT
245	ATI_1421_E03 BC 루프	VYHYDAQ

[0615]

246	ATI_1421_E03 DE 루프	PDQK
247	ATI_1421_E03 FG 루프	LSEAHHKRDS
248	ATI_1421_E03 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT HHHHHH
249	ATI_1421_E03w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT EIDKPSQ
250	ATI_1421_E03w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT EIDKPSQHHHHHH
251	ATI_1421_E03 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT PC
252	ATI_1421_E03 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT PCHHHHHH
253	ATI_1421_E03 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT
254	ATI_1421_E03 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYR TEIDKPSQHHHHHH
255	ATI_1421_E04 코어	EVVAATPTSLLISWSYNGPIEYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQQ ATISGLKPGVDYTITVYALEEAHYSRQSISINYRT
256	ATI_1421_E04 BC 루프	SYNGPIE
257	ATI_1421_E04 DE 루프	PDQQ
258	ATI_1421_E04 FG 루프	LEEAHYSRQS
259	ATI_1421_E04 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYNGPIEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQQATISGLKPGVDYTITVYALEEAHYSRQSISINYRT
260	ATI_1421_E04 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYNGPIEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQQATISGLKPGVDYTITVYALEEAHYSRQSISINYRT HHHHHH
261	ATI_1421_E04 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYNGPIEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQQATISGLKPGVDYTITVYALEEAHYSRQSISINYRT EIDKPSQ
262	ATI_1421_E04 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYNGPIEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQQATISGLKPGVDYTITVYALEEAHYSRQSISINYRT EIDKPSQHHHHHH
263	ATI_1421_E04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYNGPIEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQQATISGLKPGVDYTITVYALEEAHYSRQSISINYRT PC
264	ATI_1421_E04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYNGPIEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQQATISGLKPGVDYTITVYALEEAHYSRQSISINYRT PCHHHHHH
265	ATI_1421_E04- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYNGPIEYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQQATISGLKPGVDYTITVYALEEAHYSRQSISINYR TEIDKPSQHHHHHH
266	ATI_1421_F03 코어	EVVAATPTSLLISWISVQTYDYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQS ATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT
267	ATI_1421_F03 BC 루프	ISVQTYD

[0616]

268	ATI_1421_F03 DE 루프	PDQS
269	ATI_1421_F03 FG 루프	LEKAHYYRQN
270	ATI_1421_F03 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT
271	ATI_1421_F03 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT HHHHHH
272	ATI_1421_F03 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT EIDKPSQ
273	ATI_1421_F03 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT EIDKPSQHHHHHH
274	ATI_1421_F03 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT PC
275	ATI_1421_F03 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT PCHHHHHH
276	ATI_1421_F03- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYDYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYR TEIDKPSQHHHHHH
277	ATI_1421_F05 코어	EVVAATPTSLLISWLARHDARYRITYGETGGNSPVQEFTVPDRM ATISGLKPGVDYTITVYALEQAHYYRLYISINYRT
278	ATI_1421_F05 BC 루프	LARHDAR
279	ATI_1421_F05 DE 루프	PDRM
280	ATI_1421_F05 FG 루프	LEQAHYYRLY
281	ATI_1421_F05 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLARHDARYRITYGETGGNSPV QEFTVPDRMATISGLKPGVDYTITVYALEQAHYYRLYISINYRT
282	ATI_1421_F05 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLARHDARYRITYGETGGNSPV QEFTVPDRMATISGLKPGVDYTITVYALEQAHYYRLYISINYRT HHHHHH
283	ATI_1421_F05 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLARHDARYRITYGETGGNSPV QEFTVPDRMATISGLKPGVDYTITVYALEQAHYYRLYISINYRT EIDKPSQ
284	ATI_1421_F05 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLARHDARYRITYGETGGNSPV QEFTVPDRMATISGLKPGVDYTITVYALEQAHYYRLYISINYRT EIDKPSQHHHHHH
285	ATI_1421_F05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLARHDARYRITYGETGGNSPV QEFTVPDRMATISGLKPGVDYTITVYALEQAHYYRLYISINYRT PC
286	ATI_1421_F05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLARHDARYRITYGETGGNSPV QEFTVPDRMATISGLKPGVDYTITVYALEQAHYYRLYISINYRT PCHHHHHH
287	ATI_1421_F05- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLARHDARYRITYGETGGNSP VQEFTVPDRMATISGLKPGVDYTITVYALEQAHYYRLYISINYR TEIDKPSQHHHHHH
288	ATI_1421_G07 코어	EVVAATPTSLLISWHSPTSGITYRITYGETGGNSPVQEFTVPYD PSATISGLKPGVDYTITVYAPYGSQYYPGYHISINYRT
289	ATI_1421_G07 BC 루프	HSPTSGIT
290	ATI_1421_G07 DE 루프	PYDPS

[0617]

291	ATI_1421_G07 FG 루프	PYGSQYYPGYH
292	ATI_1421_G07 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSPTSGITYRITYGETGGNSP VQEFTVPYDPSATISGLKPGVDYTITVYAPYGSQYYPGYHISIN YRT
293	ATI_1421_G07 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSPTSGITYRITYGETGGNSP VQEFTVPYDPSATISGLKPGVDYTITVYAPYGSQYYPGYHISIN YRTHHHHHH
294	ATI_1421_G07 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSPTSGITYRITYGETGGNSP VQEFTVPYDPSATISGLKPGVDYTITVYAPYGSQYYPGYHISIN YRTEIDKPSQ
295	ATI_1421_G07 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSPTSGITYRITYGETGGNSP VQEFTVPYDPSATISGLKPGVDYTITVYAPYGSQYYPGYHISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
296	ATI_1421_G07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSPTSGITYRITYGETGGNSP VQEFTVPYDPSATISGLKPGVDYTITVYAPYGSQYYPGYHISIN YRTPC
297	ATI_1421_G07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSPTSGITYRITYGETGGNSP VQEFTVPYDPSATISGLKPGVDYTITVYAPYGSQYYPGYHISIN YRTPCHHHHHH
298	ATI_1421_G07- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSPTSGITYRITYGETGGNS PVQEFTVPYDPSATISGLKPGVDYTITVYAPYGSQYYPGYHISI NYRTEIDKPSQHHHHHH
299	ATI_1421_H03 코어	EVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPVQEFTVPDSS ATISGLKPGVDYTITVYALEQAHIDRTTISINYRT
300	ATI_1421_H03 BC 루프	VYHYDAQ
301	ATI_1421_H03 DE 루프	PDSS
302	ATI_1421_H03 FG 루프	LEQAHIDRTT
303	ATI_1421_H03 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDSSATISGLKPGVDYTITVYALEQAHIDRTTISINYRT
304	ATI_1421_H03 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDSSATISGLKPGVDYTITVYALEQAHIDRTTISINYRT HHHHHH
305	ATI_1421_H03 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDSSATISGLKPGVDYTITVYALEQAHIDRTTISINYRT EIDKPSQ
306	ATI_1421_H03 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDSSATISGLKPGVDYTITVYALEQAHIDRTTISINYRT EIDKPSQHHHHHH
307	ATI_1421_H03 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDSSATISGLKPGVDYTITVYALEQAHIDRTTISINYRT PC
308	ATI_1421_H03 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDSSATISGLKPGVDYTITVYALEQAHIDRTTISINYRT PCHHHHHH
309	ATI_1421_H03 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSP VQEFTVPDSSATISGLKPGVDYTITVYALEQAHIDRTTISINYR TEIDKPSQHHHHHH
310	ATI_1421_H05 코어	EVVAATPTSLLISWTSVLLKDYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQH ATISGLKPGVDYTITVYALQNAHHERLYISINYRT
311	ATI_1421_H05 BC 루프	TSVLLKD
312	ATI_1421_H05 DE 루프	PDQH

[0618]

313	ATI_1421_H05 FG 루프	LQNAHHERLY
314	ATI_1421_H05 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTSVLLKDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQHATISGLKPGVDYTITVYALQNAHHERLYISINYRT
315	ATI_1421_H05 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTSVLLKDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQHATISGLKPGVDYTITVYALQNAHHERLYISINYRT HHHHHH
316	ATI_1421_H05 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTSVLLKDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQHATISGLKPGVDYTITVYALQNAHHERLYISINYRT EIDKPSQ
317	ATI_1421_H05 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTSVLLKDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQHATISGLKPGVDYTITVYALQNAHHERLYISINYRT EIDKPSQHHHHHH
318	ATI_1421_H05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTSVLLKDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQHATISGLKPGVDYTITVYALQNAHHERLYISINYRT PC
319	ATI_1421_H05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTSVLLKDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQHATISGLKPGVDYTITVYALQNAHHERLYISINYRT PCHHHHHH
320	ATI_1421_H05- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWTSVLLKDYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQHATISGLKPGVDYTITVYALQNAHHERLYISINYR TEIDKPSQHHHHHH
321	ATI_1422_E06 코어	EVVAATPTSLLISWLPSYYITYRITYGETGGNSPVQEFTVSKDL ATISGLKPGVDYTITVYAFNGSSYYTFGISINYRT
322	ATI_1422_E06 BC 루프	LPSYYIT
323	ATI_1422_E06 DE 루프	SKDL
324	ATI_1422_E06 FG 루프	FNGSSYYTFG
325	ATI_1422_E06 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLPSYYITYRITYGETGGNSPV QEFTVSKDLATISGLKPGVDYTITVYAFNGSSYYTFGISINYRT
326	ATI_1422_E06 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLPSYYITYRITYGETGGNSPV QEFTVSKDLATISGLKPGVDYTITVYAFNGSSYYTFGISINYRT EIDKPSQHHHHHH
327	ATI_1422_E06 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLPSYYITYRITYGETGGNSPV QEFTVSKDLATISGLKPGVDYTITVYAFNGSSYYTFGISINYRT EIDKPSQHHHHHH
328	ATI_1422_E06 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLPSYYITYRITYGETGGNSPV QEFTVSKDLATISGLKPGVDYTITVYAFNGSSYYTFGISINYRT PC
329	ATI_1422_E06 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLPSYYITYRITYGETGGNSPV QEFTVSKDLATISGLKPGVDYTITVYAFNGSSYYTFGISINYRT PCHHHHHH
330	ATI_1422_E06 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLPSYYITYRITYGETGGNSPV QEFTVSKDLATISGLKPGVDYTITVYAFNGSSYYTFGISINYRT EIDKPSQHHHHHH
331	ATI_1422_E06- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWLPSYYITYRITYGETGGNSP VQEFTVSKDLATISGLKPGVDYTITVYAFNGSSYYTFGISINYR T
332	ATI_1422_F04 코어	EVVAATPTSLLISWSIPSYFISYRITYGETGGNSPVQEFTVYKN YATISGLKPGVDYTITVYASEGIMFYNISINYRT
333	ATI_1422_F04 BC 루프	SIPSYFIS
334	ATI_1422_F04 DE 루프	YKNY
335	ATI_1422_F04 FG 루프	SEGIMFYN

[0619]

336	ATI_1422_F04w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSIPSYFISYRITYGETGGNSP VQEFTVYKNYATISGLKPGVDYTITVYASEGIMFYNISINYRT
337	ATI_1422_F04w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSIPSYFISYRITYGETGGNSP VQEFTVYKNYATISGLKPGVDYTITVYASEGIMFYNISINYRTH HHHHH
338	ATI_1422_F04 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSIPSYFISYRITYGETGGNSP VQEFTVYKNYATISGLKPGVDYTITVYASEGIMFYNISINYRTE IDKPSQ
339	ATI_1422_F04 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSIPSYFISYRITYGETGGNSP VQEFTVYKNYATISGLKPGVDYTITVYASEGIMFYNISINYRTE IDKPSQHHHHHH
340	ATI_1422_F04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSIPSYFISYRITYGETGGNSP VQEFTVYKNYATISGLKPGVDYTITVYASEGIMFYNISINYRTP C
341	ATI_1422_F04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSIPSYFISYRITYGETGGNSP VQEFTVYKNYATISGLKPGVDYTITVYASEGIMFYNISINYRTP CHHHHHH
342	ATI_1422_F04- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSIPSYFISYRITYGETGGNS PVQEFTVYKNYATISGLKPGVDYTITVYASEGIMFYNISINYRT EIDKPSQHHHHHH
343	ATI_1422_F05 코어	EVVAATPTSLLISWPYPRGPYVFYRITYGETGGNSPVQEFTVYP GQATISGLKPGVDYTITVYAYTSGYVISINYRT
344	ATI_1422_F05 BC 루프	PYPRGPYVF
345	ATI_1422_F05 DE 루프	YPGQ
346	ATI_1422_F05 FG 루프	YTSGYV
347	ATI_1422_F05 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPRGPYVFYRITYGETGGNS PVQEFTVYPGQATISGLKPGVDYTITVYAYTSGYVISINYRT
348	ATI_1422_F05 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPRGPYVFYRITYGETGGNS PVQEFTVYPGQATISGLKPGVDYTITVYAYTSGYVISINYRTEI DKPSQHHHHHH
349	ATI_1422_F05 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPRGPYVFYRITYGETGGNS PVQEFTVYPGQATISGLKPGVDYTITVYAYTSGYVISINYRTEI DKPSQ
350	ATI_1422_F05 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPRGPYVFYRITYGETGGNS PVQEFTVYPGQATISGLKPGVDYTITVYAYTSGYVISINYRTEI DKPSQHHHHHH
351	ATI_1422_F05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPRGPYVFYRITYGETGGNS PVQEFTVYPGQATISGLKPGVDYTITVYAYTSGYVISINYRTPC
352	ATI_1422_F05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPRGPYVFYRITYGETGGNS PVQEFTVYPGQATISGLKPGVDYTITVYAYTSGYVISINYRTPC HHHHHH
353	ATI_1422_F05- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWPYPRGPYVFYRITYGETGGN SPVQEFTVYPGQATISGLKPGVDYTITVYAYTSGYVISINYRTE IDKPSQHHHHHH
354	ATI_1422_H04 코어	EVVAATPTSLLISWYLPSYYVQYRITYGETGGNSPVQEFTVKSY NATISGLKPGVDYTITVYARMGVYYLSYSISINYRT
355	ATI_1422_H04 BC 루프	YLPSYYVQ
356	ATI_1422_H04 DE 루프	KSYN
357	ATI_1422_H04 FG 루프	RMGVYYLSYS
358	ATI_1422_H04 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYLPSYYVQYRITYGETGGNSP VQEFTVKSYNATISGLKPGVDYTITVYARMGVYYLSYSISINYR

[0620]

		T
359	ATI_1422_H04 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYLPSYYVQYRITYGETGGNSP VQEFTVKSYNATISGLKPGVDYTITVYARMGVYYLSYSISINYR THHHHHH
360	ATI_1422_H04 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYLPSYYVQYRITYGETGGNSP VQEFTVKSYNATISGLKPGVDYTITVYARMGVYYLSYSISINYR TEIDKPSQ
361	ATI_1422_H04 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYLPSYYVQYRITYGETGGNSP VQEFTVKSYNATISGLKPGVDYTITVYARMGVYYLSYSISINYR TEIDKPSQHHHHHH
362	ATI_1422_H04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYLPSYYVQYRITYGETGGNSP VQEFTVKSYNATISGLKPGVDYTITVYARMGVYYLSYSISINYR TPC
363	ATI_1422_H04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYLPSYYVQYRITYGETGGNSP VQEFTVKSYNATISGLKPGVDYTITVYARMGVYYLSYSISINYR TPCHHHHHH
364	ATI_1422_H04 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYLPSYYVQYRITYGETGGNS PVQEFTVKSYNATISGLKPGVDYTITVYARMGVYYLSYSISINY RTEIDKPSQHHHHHH
365	ATI_1422_H05 코어	EVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYRITYGETGGNSPVQEFTVVAG MATISGLKPGVDYTITVYATSDVYFYSISINYRT
366	ATI_1422_H05 BC 루프	QGQLSPSF
367	ATI_1422_H05 DE 루프	VAGM
368	ATI_1422_H05 FG 루프	TSDVYFYS
369	ATI_1422_H05 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYRITYGETGGNSP VQEFTVVAGMATISGLKPGVDYTITVYATSDVYFYSISINYRT
370	ATI_1422_H05 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYRITYGETGGNSP VQEFTVVAGMATISGLKPGVDYTITVYATSDVYFYSISINYRTH HHHHH
371	ATI_1422_H05 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYRITYGETGGNSP VQEFTVVAGMATISGLKPGVDYTITVYATSDVYFYSISINYRTE IDKPSQ
372	ATI_1422_H05 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYRITYGETGGNSP VQEFTVVAGMATISGLKPGVDYTITVYATSDVYFYSISINYRTE IDKPSQHHHHHH
373	ATI_1422_H05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYRITYGETGGNSP VQEFTVVAGMATISGLKPGVDYTITVYATSDVYFYSISINYRTP C
374	ATI_1422_H05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYRITYGETGGNSP VQEFTVVAGMATISGLKPGVDYTITVYATSDVYFYSISINYRTP CHHHHHH
375	- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQGQLSPSFYRITYGETGGNS PVQEFTVVAGMATISGLKPGVDYTITVYATSDVYFYSISINYRT EIDKPSQHHHHHH
376	ATI_1422_G05 코어	EVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSPVQEFTVTGS GYATISGLKPGVDYTITVYATYCASVASYAFISINYRT
377	ATI_1422_G05 BC 루프	IAPYYSVI
378	ATI_1422_G05 DE 루프	TGSGY
379	ATI_1422_G05 FG 루프	TYCASVASYAF
380	ATI_1422_G05 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVTGSGYATISGLKPGVDYTITVYATYCASVASYAFISIN YRT

[0621]

381	ATI_1422_G05 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVTGSGYATISGLKPGVDYTITVYATYCASVASYAFISIN YRTHHHHHH
382	ATI_1422_G05 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVTGSGYATISGLKPGVDYTITVYATYCASVASYAFISIN YRTEIDKPSQ
383	ATI_1422_G05 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVTGSGYATISGLKPGVDYTITVYATYCASVASYAFISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
384	ATI_1422_G05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVTGSGYATISGLKPGVDYTITVYATYCASVASYAFISIN YRTPC
385	ATI_1422_G05 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVTGSGYATISGLKPGVDYTITVYATYCASVASYAFISIN YRTPCHHHHHH
386	ATI_1422_G05- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNS PVQEFTVTGSGYATISGLKPGVDYTITVYATYCASVASYAFISI NYRTEIDKPSQHHHHHH
387	ATI_1760_C02 코어	EVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSPVQEFTVPGS AYATISGLKPGVDYTITVYASSGASIAAYAFISINYRT
388	ATI_1760_C02 BC 루프	IAPYYSVI
389	ATI_1760_C02 DE 루프	PGSAY
390	ATI_1760_C02 FG 루프	SSGASIAAYAF
391	ATI_1760_C02 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVPGSAYATISGLKPGVDYTITVYASSGASIAAYAFISIN YRT
392	ATI_1760_C02 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVPGSAYATISGLKPGVDYTITVYASSGASIAAYAFISIN YRTHHHHHH
393	ATI_1760_C02 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVPGSAYATISGLKPGVDYTITVYASSGASIAAYAFISIN YRTEIDKPSQ
394	ATI_1760_C02 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVPGSAYATISGLKPGVDYTITVYASSGASIAAYAFISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
395	ATI_1760_C02 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVPGSAYATISGLKPGVDYTITVYASSGASIAAYAFISIN YRTPC
396	ATI_1760_C02 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNSP VQEFTVPGSAYATISGLKPGVDYTITVYASSGASIAAYAFISIN YRTPCHHHHHH
397	ATI_1760_C02- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVIYRITYGETGGNS PVQEFTVPGSAYATISGLKPGVDYTITVYASSGASIAAYAFISI NYRTEIDKPSQHHHHHH
398	ATI_1760_E01 코어	EVVAATPTSLLISWIAPYYSVKYRITYGETGGNSPVQEFTVAGA DYATISGLKPGVDYTITVYATYGASIASYAFISINYRT
399	ATI_1760_E01 BC 루프	IAPYYSVK
400	ATI_1760_E01 DE 루프	AGADY
401	ATI_1760_E01 FG 루프	TYGASIASYAF
402	ATI_1760_E01 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVKYRITYGETGGNSP VQEFTVAGADYATISGLKPGVDYTITVYATYGASIASYAFISIN YRT

[0622]

403	ATI_1760_E01 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVKYRITYGETGGNSP VQEFTVAGADYATISGLKPGVDYTITVYATYGASIASYAFISIN YRTHHHHHH
404	ATI_1760_E01 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVKYRITYGETGGNSP VQEFTVAGADYATISGLKPGVDYTITVYATYGASIASYAFISIN YRTEIDKPSQ
405	ATI_1760_E01 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVKYRITYGETGGNSP VQEFTVAGADYATISGLKPGVDYTITVYATYGASIASYAFISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
406	ATI_1760_E01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVKYRITYGETGGNSP VQEFTVAGADYATISGLKPGVDYTITVYATYGASIASYAFISIN YRTPC
407	ATI_1760_E01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVKYRITYGETGGNSP VQEFTVAGADYATISGLKPGVDYTITVYATYGASIASYAFISIN YRTPCHHHHHH
408	ATI_1760_E01- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYSVKYRITYGETGGNS PVQEFTVAGADYATISGLKPGVDYTITVYATYGASIASYAFISI NYRTEIDKPSQHHHHHH
409	ATI_1760_F01 코어	EVVAATPTSLLISWIAPYYAVMYRITYGETGGNSPVQEFTVPGG GYATISGLKPGVDYTITVYATGGASIAAYAFISINYRT
410	ATI_1760_F01 BC 루프	IAPYYAVM
411	ATI_1760_F01 DE 루프	PGGGY
412	ATI_1760_F01 FG 루프	TGGASIAAYAF
413	ATI_1760_F01 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYAVMYRITYGETGGNSP VQEFTVPGGGYATISGLKPGVDYTITVYATGGASIAAYAFISIN YRT
414	ATI_1760_F01 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYAVMYRITYGETGGNSP VQEFTVPGGGYATISGLKPGVDYTITVYATGGASIAAYAFISIN YRTHHHHHH
415	ATI_1760_F01 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYAVMYRITYGETGGNSP VQEFTVPGGGYATISGLKPGVDYTITVYATGGASIAAYAFISIN YRTEIDKPSQ
416	ATI_1760_F01 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYAVMYRITYGETGGNSP VQEFTVPGGGYATISGLKPGVDYTITVYATGGASIAAYAFISIN YRTEIDKPSQHHHHHH
417	ATI_1760_F01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYAVMYRITYGETGGNSP VQEFTVPGGGYATISGLKPGVDYTITVYATGGASIAAYAFISIN YRTPC
418	ATI_1760_F01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYAVMYRITYGETGGNSP VQEFTVPGGGYATISGLKPGVDYTITVYATGGASIAAYAFISIN YRTPCHHHHHH
419	ATI_1760_F01- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWIAPYYAVMYRITYGETGGNS PVQEFTVPGGGYATISGLKPGVDYTITVYATGGASIAAYAFISI NYRTEIDKPSQHHHHHH
420	ATI_1494_D03 코어	EVVAATPTSLLISWSYPSYHLYRITYGETGGNSPVQEFTVHIDY ATISGLKPGVDYTITVYAQSPPYDIYYEISINYRT
421	ATI_1494_D03 BC 루프	SYPSYHL
422	ATI_1494_D03 DE 루프	HIDY
423	ATI_1494_D03 FG 루프	QSPPYDIYYE
424	ATI_1494_D03 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYPSYHLYRITYGETGGNSPV QEFTVHIDYATISGLKPGVDYTITVYAQSPPYDIYYEISINYRT

[0623]

425	ATI_1494_D03 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYPSYHLYRITYGETGGNSPV QEFTVHIDYATISGLKPGVDYTITVYAQSPPYDIYYEISINYRT HHHHHH
426	ATI_1494_D03 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYPSYHLYRITYGETGGNSPV QEFTVHIDYATISGLKPGVDYTITVYAQSPPYDIYYEISINYRT EIDKPSQ
427	ATI_1494_D03 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYPSYHLYRITYGETGGNSPV QEFTVHIDYATISGLKPGVDYTITVYAQSPPYDIYYEISINYRT EIDKPSQHHHHHH
428	ATI_1494_D03 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYPSYHLYRITYGETGGNSPV QEFTVHIDYATISGLKPGVDYTITVYAQSPPYDIYYEISINYRT PC
429	ATI_1494_D03 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYPSYHLYRITYGETGGNSPV QEFTVHIDYATISGLKPGVDYTITVYAQSPPYDIYYEISINYRT PCHHHHHH
430	ATI_1494_D03- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWSYPSYHLYRITYGETGGNSP VQEFTVHIDYATISGLKPGVDYTITVYAQSPPYDIYYEISINYR TEIDKPSQHHHHHH
431	ATI_1494_D04 코어	EVVAATPTSLLISWMESSSNSYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQL ATISGLKPGVDYTITVYALANAHYMRVGISINYRT
432	ATI_1494_D04 BC 루프	MESSSNS
433	ATI_1494_D04 DE 루프	PDQL
434	ATI_1494_D04 FG 루프	LANAHYMRVG
435	ATI_1494_D04 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMESSSNSYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQLATISGLKPGVDYTITVYALANAHYMRVGISINYRT
436	ATI_1494_D04 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMESSSNSYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQLATISGLKPGVDYTITVYALANAHYMRVGISINYRT HHHHHH
437	ATI_1494_D04 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMESSSNSYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQLATISGLKPGVDYTITVYALANAHYMRVGISINYRT EIDKPSQ
438	ATI_1494_D04 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMESSSNSYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQLATISGLKPGVDYTITVYALANAHYMRVGISINYRT EIDKPSQHHHHHH
439	ATI_1494_D04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMESSSNSYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQLATISGLKPGVDYTITVYALANAHYMRVGISINYRT PC
440	ATI_1494_D04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMESSSNSYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQLATISGLKPGVDYTITVYALANAHYMRVGISINYRT PCHHHHHH
441	ATI_1494_D04- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMESSSNSYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQLATISGLKPGVDYTITVYALANAHYMRVGISINYR TEIDKPSQHHHHHH
442	ATI_1523_A08 코어	EVVAATPTSLLISWISVQTYXYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQS ATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT
443	ATI_1523_A08 BC 루프	ISVQTYX
444	ATI_1523_A08 DE 루프	PDQS
445	ATI_1523_A08 FG 루프	LEKAHYYRQN
446	ATI_1523_A08 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT
447	ATI_1523_A08 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT

[0624]

	+ his 태그	HHHHHH
448	ATI_1523_A08 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT EIDKPSQ
449	ATI_1523_A08 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT EIDKPSQHHHHHH
450	ATI_1523_A08 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT PC
451	ATI_1523_A08 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT PCHHHHHH
452	ATI_1523_A08- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWISVQTYXYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYR TEIDKPSQHHHHHH
453	ATI_1523_B10 코어	EVVAATPTSLLISWVYHYDXQYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQK ATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT
454	ATI_1523_B10 BC 루프	VYHYDXQ
455	ATI_1523_B10 DE 루프	PDQK
456	ATI_1523_B10 FG 루프	LSEAHHKRDS
457	ATI_1523_B10 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDXQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT
458	ATI_1523_B10 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDXQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT HHHHHH
459	ATI_1523_B10 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDXQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT EIDKPSQ
460	ATI_1523_B10 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDXQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT EIDKPSQHHHHHH
461	ATI_1523_B10 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDXQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT PC
462	ATI_1523_B10 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDXQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT PCHHHHHH
463	ATI_1523_B10 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDXQYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYR TEIDKPSQHHHHHH
464	ATI_1523_C07 코어	EVVAATPTSLLISWRMHTDPDYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQE ATISGLKPGVDYTITVYAIQTAHYYRINISINYRT
465	ATI_1523_C07 BC 루프	RMHTDPD
466	ATI_1523_C07 DE 루프	PDQE
467	ATI_1523_C07 FG 루프	IQTAHYYRIN
468	ATI_1523_C07 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRMHTDPDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQEATISGLKPGVDYTITVYAIQTAHYYRINISINYRT
469	ATI_1523_C07 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRMHTDPDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQEATISGLKPGVDYTITVYAIQTAHYYRINISINYRT HHHHHH

[0625]

470	ATI_1523_C07 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRMHTDPDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQEATISGLKPGVDYTITVYAIQTAHYYRINISINYRT EIDKPSQ
471	ATI_1523_C07 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRMHTDPDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQEATISGLKPGVDYTITVYAIQTAHYYRINISINYRT EIDKPSQHHHHHH
472	ATI_1523_C07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRMHTDPDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQEATISGLKPGVDYTITVYAIQTAHYYRINISINYRT PC
473	ATI_1523_C07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRMHTDPDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQEATISGLKPGVDYTITVYAIQTAHYYRINISINYRT PCHHHHHH
474	ATI_1523_C07- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRMHTDPDYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQEATISGLKPGVDYTITVYAIQTAHYYRINISINYR TEIDKPSQHHHHHH
475	ATI_1523_D07 코어	EVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPVQEFTVPDVQ ATISGLKPGVDYTITVYALPYIHMKQRVISINYRT
476	ATI_1523_D07 BC 루프	ENLASYQ
477	ATI_1523_D07 DE 루프	PDVQ
478	ATI_1523_D07 FG 루프	LPYIHMKQRV
479	ATI_1523_D07 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDVQATISGLKPGVDYTITVYALPYIHMKQRVISINYRT
480	ATI_1523_D07 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDVQATISGLKPGVDYTITVYALPYIHMKQRVISINYRT HHHHHH
481	ATI_1523_D07 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDVQATISGLKPGVDYTITVYALPYIHMKQRVISINYRT EIDKPSQ
482	ATI_1523_D07 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDVQATISGLKPGVDYTITVYALPYIHMKQRVISINYRT EIDKPSQHHHHHH
483	ATI_1523_D07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDVQATISGLKPGVDYTITVYALPYIHMKQRVISINYRT PC
484	ATI_1523_D07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDVQATISGLKPGVDYTITVYALPYIHMKQRVISINYRT PCHHHHHH
485	ATI_1523_D07 - 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWENLASYQYRITYGETGGNSP VQEFTVPDVQATISGLKPGVDYTITVYALPYIHMKQRVISINYR TEIDKPSQHHHHHH
486	ATI_1523_D08 코어	EVVAATPTSLLISWMRYYDAYYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQS ATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT
487	ATI_1523_D08 BC 루프	MRYYDAY
488	ATI_1523_D08 DE 루프	PDQS
489	ATI_1523_D08 FG 루프	LEKAHYYRQN
490	ATI_1523_D08 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMRYYDAYYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT
491	ATI_1523_D08 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMRYYDAYYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT HHHHHH
492	ATI_1523_D08 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMRYYDAYYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT

[0626]

	및 C 테일	EIDKPSQ
493	ATI_1523_D08 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMRYYDAYYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT EIDKPSQHHHHHH
494	ATI_1523_D08 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMRYYDAYYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT PC
495	ATI_1523_D08 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMRYYDAYYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYRT PCHHHHHH
496	ATI_1523_D08- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWMRYYDAYYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQSATISGLKPGVDYTITVYALEKAHYYRQNISINYR TEIDKPSQHHHHHH
497	ATI_1523_E08 코어	EVVAATPTSLLISWHHYQHYEYRITYGETGGNSPVQEFTVPDMG ATISGLKPGVDYTITVYALEEAHSDRSSISINYRT
498	ATI_1523_E08 BC 루프	HHYQHYE
499	ATI_1523_E08 DE 루프	PDMG
500	ATI_1523_E08 FG 루프	LEEAHSDRSS
501	ATI_1523_E08 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHHYQHYEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDMGATISGLKPGVDYTITVYALEEAHSDRSSISINYRT
502	ATI_1523_E08 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHHYQHYEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDMGATISGLKPGVDYTITVYALEEAHSDRSSISINYRT HHHHHH
503	ATI_1523_E08 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHHYQHYEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDMGATISGLKPGVDYTITVYALEEAHSDRSSISINYRT EIDKPSQ
504	ATI_1523_E08 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHHYQHYEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDMGATISGLKPGVDYTITVYALEEAHSDRSSISINYRT EIDKPSQHHHHHH
505	ATI_1523_E08 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHHYQHYEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDMGATISGLKPGVDYTITVYALEEAHSDRSSISINYRT PC
506	ATI_1523_E08 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHHYQHYEYRITYGETGGNSPV QEFTVPDMGATISGLKPGVDYTITVYALEEAHSDRSSISINYRT PCHHHHHH
507	ATI_1523_E08- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHHYQHYEYRITYGETGGNSP VQEFTVPDMGATISGLKPGVDYTITVYALEEAHSDRSSISINYR TEIDKPSQHHHHHH
508	ATI_1523_F01 코어	EVVAATPTSLLISWYKPSTIVTYRITYGETGGNSPVQEFTVYGY NATISGLKPGVDYTITVYAVHGVRFISINYRT
509	ATI_1523_F01 BC 루프	YKPSTIVT
510	ATI_1523_F01 DE 루프	YGYN
511	ATI_1523_F01 FG 루프	VHGVRF
512	ATI_1523_F01 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYKPSTIVTYRITYGETGGNSP VQEFTVYGYNATISGLKPGVDYTITVYAVHGVRFISINYRT
513	ATI_1523_F01 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYKPSTIVTYRITYGETGGNSP VQEFTVYGYNATISGLKPGVDYTITVYAVHGVRFISINYRTHHH HHH
514	ATI_1523_F01 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYKPSTIVTYRITYGETGGNSP VQEFTVYGYNATISGLKPGVDYTITVYAVHGVRFISINYRTEID KPSQ

[0627]

515	ATI_1523_F01 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYKPSTIVTYRITYGETGGNSP VQEFTVYGYNATISGLKPGVDYTITVYAVHGVRFISINYRTEID KPSQHHHHHH
516	ATI_1523_F01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYKPSTIVTYRITYGETGGNSP VQEFTVYGYNATISGLKPGVDYTITVYAVHGVRFISINYRTPC
517	ATI_1523_F01 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYKPSTIVTYRITYGETGGNSP VQEFTVYGYNATISGLKPGVDYTITVYAVHGVRFISINYRTPCH HHHHH
518	ATI_1523_F01- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWYKPSTIVTYRITYGETGGNS PVQEFTVYGYNATISGLKPGVDYTITVYAVHGVRFISINYRTEI DKPSQHHHHHH
519	ATI_1523_F04 코어	EVVAATPTSLLISWGGSLSPTFYRITYGETGGNSPVQEFTVTYQ GATISGLKPGVDYTITVYATEGIVYYQISINYRT
520	ATI_1523_F04 BC 루프	GGSLSPTF
521	ATI_1523_F04 DE 루프	TYQG
522	ATI_1523_F04 FG 루프	TEGIVYYQ
523	ATI_1523_F04 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGGSLSPTFYRITYGETGGNSP VQEFTVTYQGATISGLKPGVDYTITVYATEGIVYYQISINYRT
524	ATI_1523_F04 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGGSLSPTFYRITYGETGGNSP VQEFTVTYQGATISGLKPGVDYTITVYATEGIVYYQISINYRTH HHHHH
525	ATI_1523_F04 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGGSLSPTFYRITYGETGGNSP VQEFTVTYQGATISGLKPGVDYTITVYATEGIVYYQISINYRTE IDKPSQ
526	ATI_1523_F04 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGGSLSPTFYRITYGETGGNSP VQEFTVTYQGATISGLKPGVDYTITVYATEGIVYYQISINYRTE IDKPSQHHHHHH
527	ATI_1523_F04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGGSLSPTFYRITYGETGGNSP VQEFTVTYQGATISGLKPGVDYTITVYATEGIVYYQISINYRTP C
528	ATI_1523_F04 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGGSLSPTFYRITYGETGGNSP VQEFTVTYQGATISGLKPGVDYTITVYATEGIVYYQISINYRTP CHHHHHH
529	ATI_1523_F04- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWGGSLSPTFYRITYGETGGNS PVQEFTVTYQGATISGLKPGVDYTITVYATEGIVYYQISINYRT EIDKPSQHHHHHH
530	ATI_1523_F08 코어	EVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQK ATISGLKPGVDYTITVYALPRAHMDRSHISINYRT
531	ATI_1523_F08 BC 루프	VYHYDAQ
532	ATI_1523_F08 DE 루프	PDQK
533	ATI_1523_F08 FG 루프	LPRAHMDRSH
534	ATI_1523_F08 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALPRAHMDRSHISINYRT
535	ATI_1523_F08 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALPRAHMDRSHISINYRT HHHHHH
536	ATI_1523_F08 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALPRAHMDRSHISINYRT EIDKPSQ
537	ATI_1523_F08 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALPRAHMDRSHISINYRT

[0628]

	및 C 테일 + his 태그	EIDKPSQHHHHHH
538	ATI_1523_F08 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALPRAHMDRSHISINYRT PC
539	ATI_1523_F08 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALPRAHMDRSHISINYRT PCHHHHHH
540	ATI_1523_F08- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAQYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALPRAHMDRSHISINYR TEIDKPSQHHHHHH
541	ATI_1523_G06 코어	EVVAATPTSLLISWRIKSYHKYRITYGETGGNSPVQEFTVRSYA ATISGLKPGVDYTITVYAIMEETHLAYAISINYRT
542	ATI_1523_G06 BC 루프	RIKSYHK
543	ATI_1523_G06 DE 루프	RSYA
544	ATI_1523_G06 FG 루프	IMEETHLAYA
545	ATI_1523_G06 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYHKYRITYGETGGNSPV QEFTVRSYAATISGLKPGVDYTITVYAIMEETHLAYAISINYRT
546	ATI_1523_G06 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYHKYRITYGETGGNSPV QEFTVRSYAATISGLKPGVDYTITVYAIMEETHLAYAISINYRT HHHHHH
547	ATI_1523_G06 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYHKYRITYGETGGNSPV QEFTVRSYAATISGLKPGVDYTITVYAIMEETHLAYAISINYRT EIDKPSQ
548	ATI_1523_G06 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYHKYRITYGETGGNSPV QEFTVRSYAATISGLKPGVDYTITVYAIMEETHLAYAISINYRT EIDKPSQHHHHHH
549	ATI_1523_G06 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYHKYRITYGETGGNSPV QEFTVRSYAATISGLKPGVDYTITVYAIMEETHLAYAISINYRT PC
550	ATI_1523_G06 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYHKYRITYGETGGNSPV QEFTVRSYAATISGLKPGVDYTITVYAIMEETHLAYAISINYRT PCHHHHHH
551	ATI_1523_G06- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRIKSYHKYRITYGETGGNSP VQEFTVRSYAATISGLKPGVDYTITVYAIMEETHLAYAISINYR TEIDKPSQHHHHHH
552	ATI_1523_G07 코어	EVVAATPTSLLISWVYPQADDYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQN ATISGLKPGVDYTITVYALAEAHLVRIYISINYRT
553	ATI_1523_G07 BC 루프	VYPQADD
554	ATI_1523_G07 DE 루프	PDQN
555	ATI_1523_G07 FG 루프	LAEAHLVRIY
556	ATI_1523_G07 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYPQADDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQNATISGLKPGVDYTITVYALAEAHLVRIYISINYRT
557	ATI_1523_G07 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYPQADDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQNATISGLKPGVDYTITVYALAEAHLVRIYISINYRT HHHHHH
558	ATI_1523_G07 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYPQADDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQNATISGLKPGVDYTITVYALAEAHLVRIYISINYRT EIDKPSQ
559	ATI_1523_G07 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYPQADDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQNATISGLKPGVDYTITVYALAEAHLVRIYISINYRT EIDKPSQHHHHHH

[0629]

[0630]

560	ATI_1523_G07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYPQADDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQNATISGLKPGVDYTITVYALAEAHLVRIYISINYRT PC
561	ATI_1523_G07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYPQADDYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQNATISGLKPGVDYTITVYALAEAHLVRIYISINYRT PCHHHHHH
562	ATI_1523_G07- 전장	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYPQADDYRITYGETGGNSP VQEFTVPDQNATISGLKPGVDYTITVYALAEAHLVRIYISINYR TEIDKPSQHHHHHH
563	ATI_1523_H07 코어	EVVAATPTSLLISWVYHYDAXYRITYGETGGNSPVQEFTVPDQK ATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT
564	ATI_1523_H07 BC 루프	VYHYDAX
565	ATI_1523_H07 DE 루프	PDQK
566	ATI_1523_H07 FG 루프	LSEAHHKRDS
567	ATI_1523_H07 w/ N 리더	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT
568	ATI_1523_H07 w/ N 리더 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT HHHHHH
569	ATI_1523_H07 w/ N 리더 및 C 테일	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT EIDKPSQ
570	ATI_1523_H07 w/ N 리더 및 C 테일 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT EIDKPSQHHHHHH
571	ATI_1523_H07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT PC
572	ATI_1523_H07 w/ N 리더 및 PC를 포함하는 변형된 C-말단 + his 태그	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT PCHHHHHH
573	ATI_1523_H07- 전장	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVYHYDAXYRITYGETGGNSPV QEFTVPDQKATISGLKPGVDYTITVYALSEAHHKRDSISINYRT EIDKPSQHHHHHH
574	N-말단 리더	MGVSDVPRDL
575	N-말단 리더	GVSDVPRDL
576	N-말단 리더	X_nSDVPRDL
577	N-말단 리더	X_nDVPRDL
578	N-말단 리더	X_nVPRDL
579	N-말단 리더	X_nPRDL
580	N-말단 리더	X_nRDL
581	N-말단 리더	X_nDL
582	N-말단 리더	MASTSG
583	N-말단 리더	METDTLLLWVLLLWVPGSTG
584	C-말단 테일	EIEK
585	C-말단 테일	EGSGC
586	C-말단 테일	EIEKPCQ
587	C-말단 테일	EIEKPSQ

[0631]

588	C-말단 테일	EIEKP
589	C-말단 테일	EIEKPS
590	C-말단 테일	EIEKPC
591	C-말단 테일	EIDK
592	C-말단 테일	EIDKPCQ
593	C-말단 테일	EIDKPSQ
594	C-말단 테일	EIEPKSS
595	C-말단 테일	EIDKPC
596	C-말단 테일	EIDKP
597	C-말단 테일	EIDKPS
598	C-말단 테일	EIDKPSQLE
599	C-말단 테일	EIEDEDEDEDED
600	C-말단 테일	EGSGS
601	C-말단 테일	EIDKPCQLE
602	C-말단 테일	EIDKPSQHHHHHH
603	C-말단 테일	GSGCHHHHHH
604	C-말단 테일	EGSGCHHHHHH
605	C-말단 테일	PIDK
606	C-말단 테일	PIEK
607	C-말단 테일	PIDKP
608	C-말단 테일	PIEKP
609	C-말단 테일	PIDKPS
610	C-말단 테일	PIEKPS
611	C-말단 테일	PIDKPC
612	C-말단 테일	PIEKPC
613	C-말단 테일	PIDKPSQ
614	C-말단 테일	PIEKPSQ
615	C-말단 테일	PIDKPCQ
616	C-말단 테일	PIEKPCQ
617	C-말단 테일	PHHHHHH
618	C-말단 테일	PCHHHHHH
619	6X-His 태그	HHHHHH
620	인간 IgG1 Fc 도메인	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
621	Fc의 코어 힌지 영역	DKTHTCPPCPAPELLG
622	예시적인 힌지 서열	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPS
623	예시적인 힌지 서열	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSS
624	예시적인 힌지 서열	EPKSSGSTHTCPPCPAPELLGGSS
625	예시적인 힌지 서열	DKTHTCPPCPAPELLGGPS
626	예시적인 힌지 서열	DKTHTCPPCPAPELLGGSS
627	애드넥틴-힌지-Fc	VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP

	구축물에 대한 IgG1의 CH2 및 CH3 영역을 갖는 Fc	IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
628	Fc-힌지-애드넥틴 구축물에 대한 IgG1의 CH2 및 CH3 영역을 갖는 Fc	VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
629	링커 1	GAGGGGSG
630	링커 2	EPKSSD
631	링커 3	PVGVV
632	링커 4	ESPKAQASSVPTAQPQAEGLA
633	링커 5	ELQLEESAAEAQDGELD
634	링커 6	GQPDEPGGS
635	링커 7	GGSGSGSGSGSGS
636	링커 8	ELQLEESAAEAQEGELE
637	링커 9	GSGSG
638	링커 10	GSGC
639	링커 11	AGGGGSG
640	링커 12	GSGS
641	링커 13	QPDEPGGS
642	링커 14	GSGSGS
643	링커 15	TVAAPS
644	링커 16	KAGGGGSG
645	링커 17	KGSGSGSGSGSGS
646	링커 18	KQPDEPGGS
647	링커 19	KELQLEESAAEAQDGELD
648	링커 20	KTVAAPS
649	링커 21	KAGGGGSGG
650	링커 22	KGSGSGSGSGSGSG
651	링커 23	KQPDEPGGSG
652	링커 24	KELQLEESAAEAQDGELDG
653	링커 25	KTVAAPSG
654	링커 26	AGGGGSGG
655	링커 27	AGGGGSG
656	링커 28	GSGSGSGSGSGSG
657	링커 29	QPDEPGGSG
658	링커 30	TVAAPSG
659	링커 31	PSTSTST
660	링커 32	EIDKPSQ
661	링커 33	GSGSGSGS
662	링커 34	GSGSGSGSGS
663	링커 35	GSGSGSGSGSGS
664	링커 36	GSGSGSGSGSGSGS

[0632]

665	링커 37	GGSGSGSGSGSGS
666	링커 38	GGSGSGSGSGSGSGSG
667	링커 39	GSEGSEGSEGSEGSE
668	링커 40	GGSEGGSE
669	링커 41	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
670	링커 42	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
671	링커 43	GGGGSGGGGSGGGGSG
672	링커 44	GPGPGPG
673	링커 45	GPGPGPGPGPG
674	링커 46	PAPAPA
675	링커 47	PAPAPAPAPAPA
676	링커 48	PAPAPAPAPAPAPAPA
677	링커 49	GSGSGSGSGSGSGSGSGS
678	링커 50	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

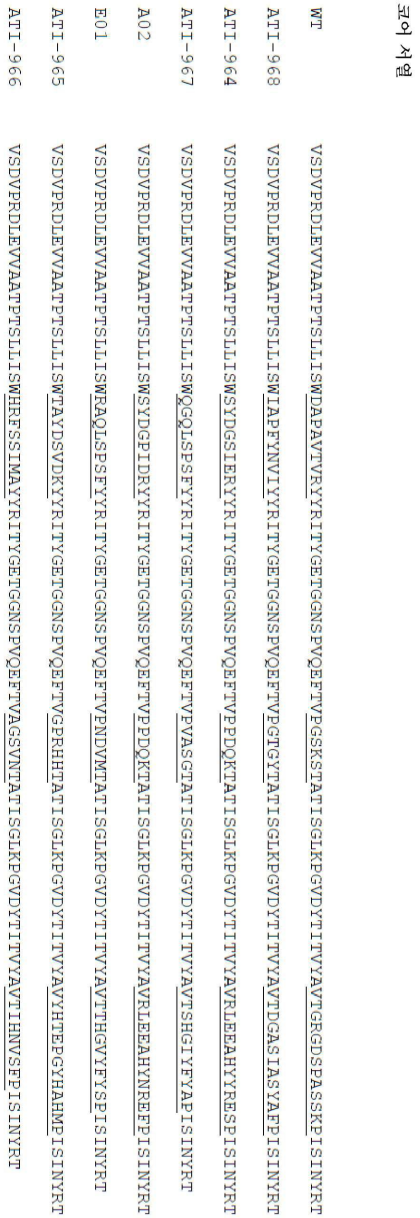
[0633]

[0634] 등가물

[0635] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 이하의 실험을 사용하여 본원에 기재된 구체적인 실시양태의 많은 등가물을 인식하거나, 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

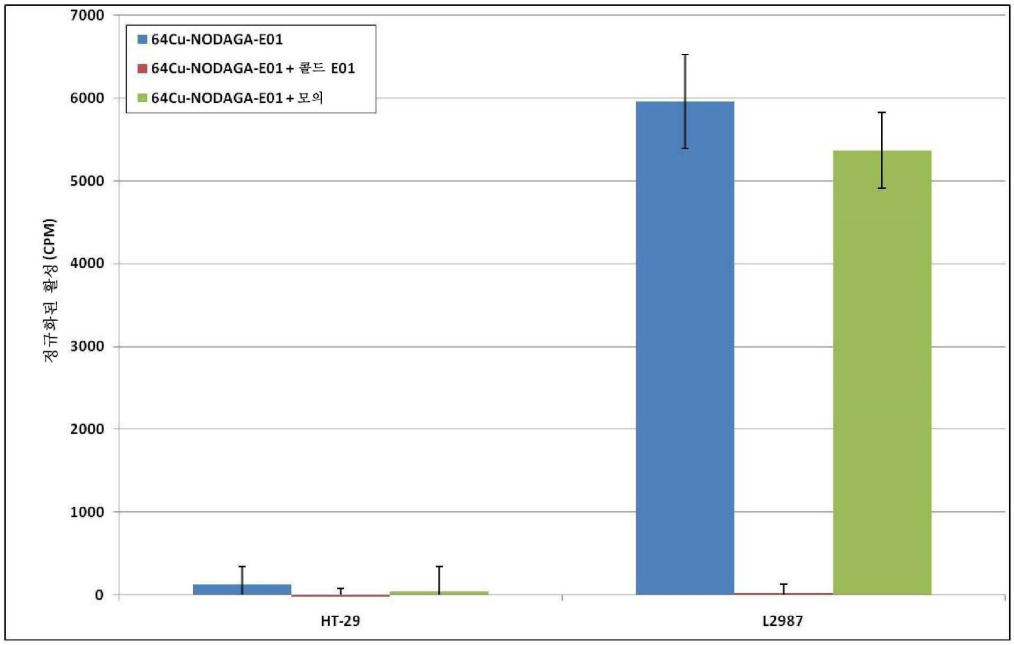
도면1



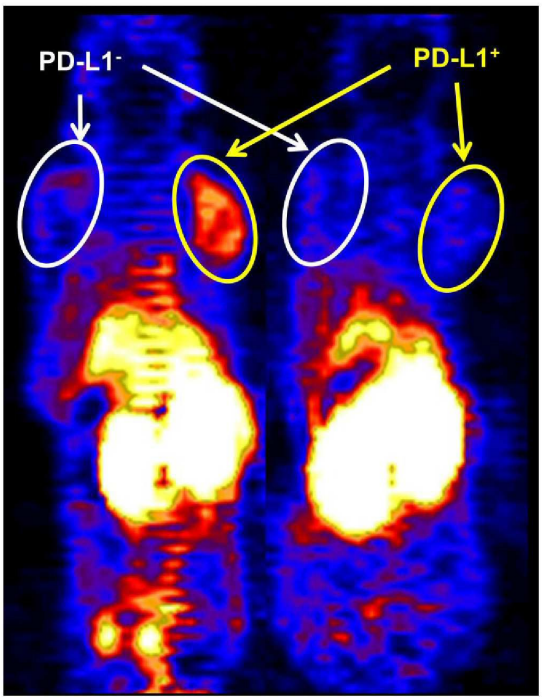
도면2

K.2.2.2 [18F]KF
K2CO3
120 °C DMSO
10 mins
d
E01-4PEG-DBCO-에스텔
1X PBS
R.T. 45 mins
c
a
1 GVSDV PRDLE VVAAT PTSLL ISWRA QLSPS FYYRI TYGET
41 GGNSP VQEFT VPNDV MTATI SGLKP GVDYT ITVYA VTTHG
81 VYFYS PISIN YRTPC

도면3

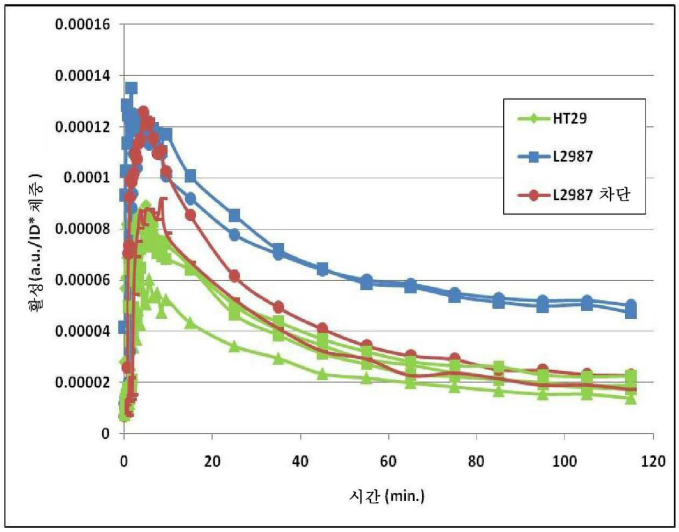


도면4a

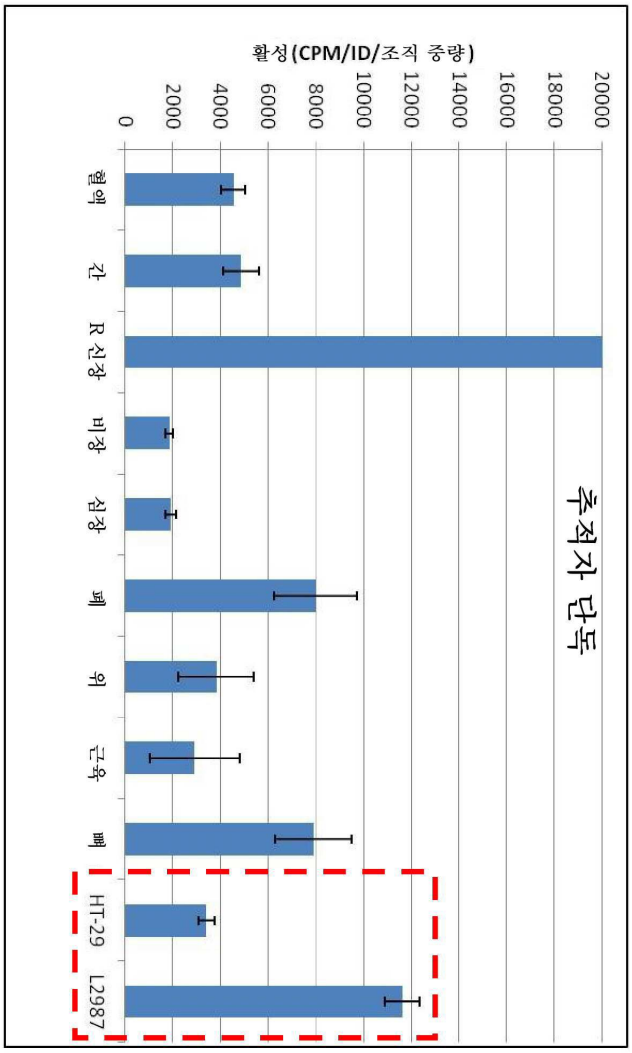


추적자 단독 추적자 + 차단

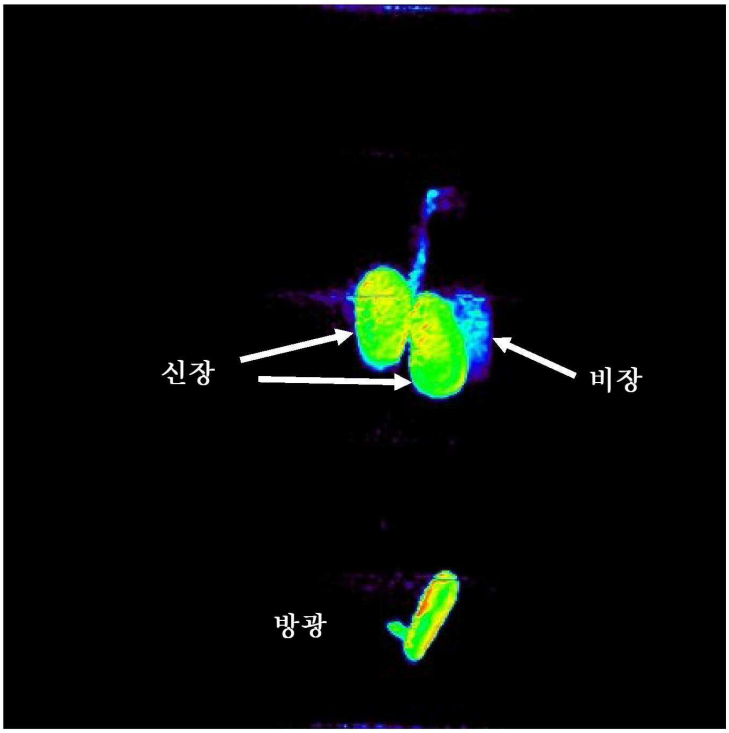
도면4b


0.00016
0.00014
0.00012
0.0001
0.00008
0.00006
0.00004
0.00002
0
0
20
40
60
80
100
120
시간 (min.)
활성[a.u./ID* 체중]
HT29
L2987
L2987 차단

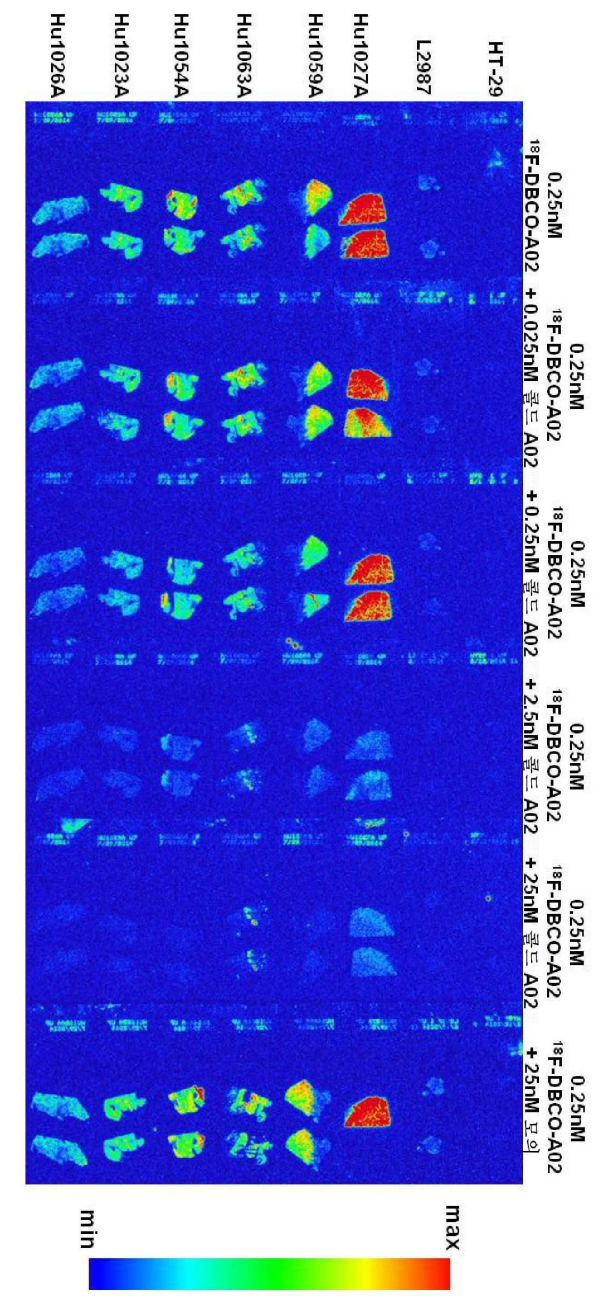
도면5


활성(CPM/ID/조직 중량)
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
16000
18000
20000
혈액
간
R 신장
비장
심장
폐
위
근육
뼈
HT-29
L2987
추적자 단독

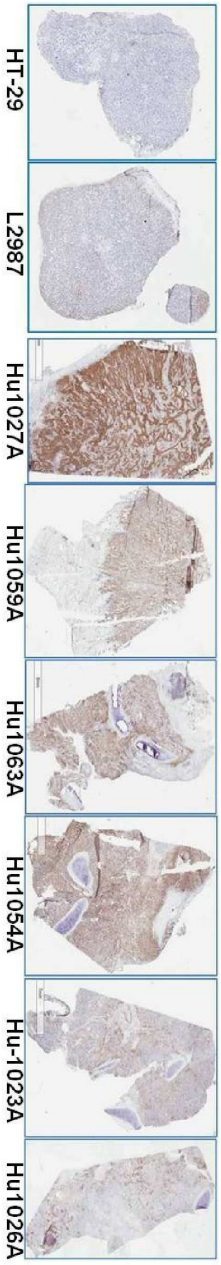
도면6



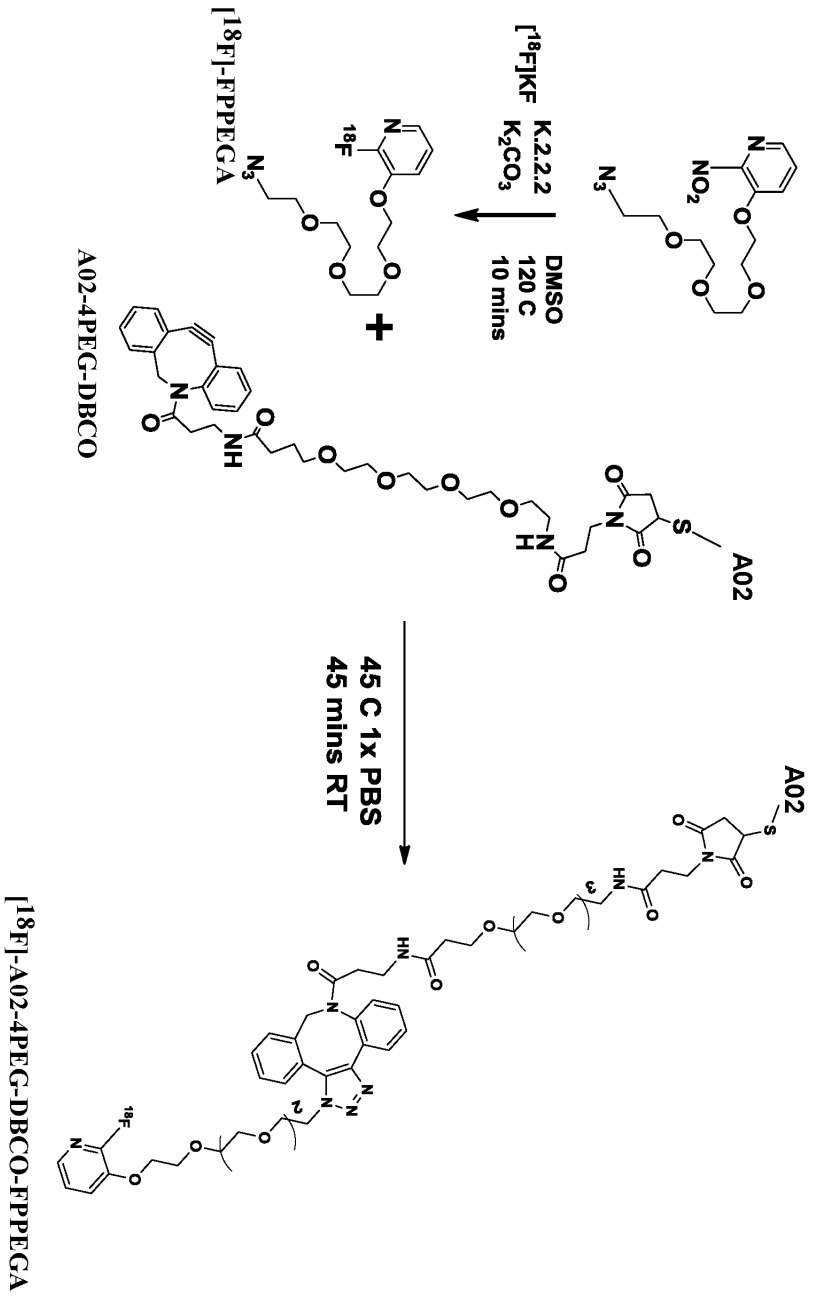
도면7


Hu1026A
Hu1023A
Hu1054A
Hu1063A
Hu1059A
Hu1027A
L2987
HT-29
18F-DBCO-A02 0.25nM
18F-DBCO-A02 0.25nM + 0.025nM 콜드 A02
18F-DBCO-A02 0.25nM + 0.25nM 콜드 A02
18F-DBCO-A02 0.25nM + 2.5nM 콜드 A02
18F-DBCO-A02 0.25nM + 25nM 콜드 A02
18F-DBCO-A02 0.25nM + 25nM 모인
min
max

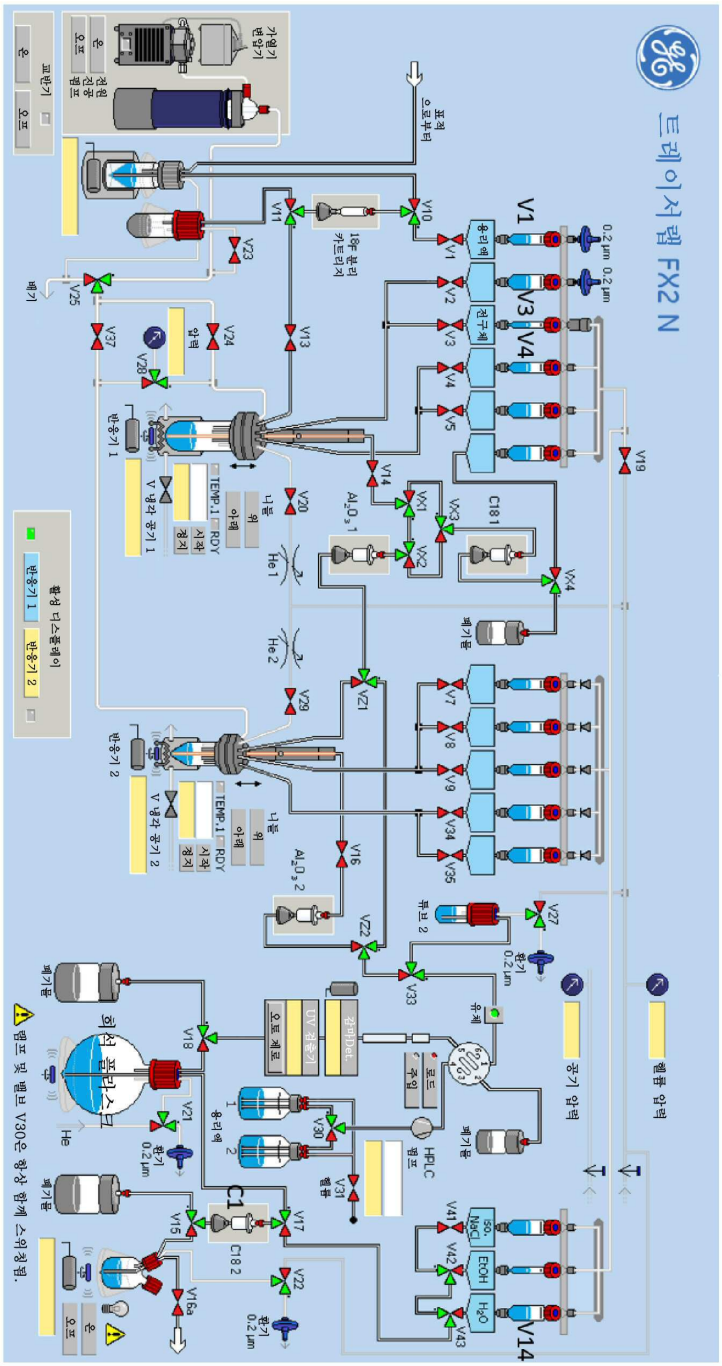
도면8


HT-29
L2987
Hu1027A
Hu1059A
Hu1063A
Hu1054A
Hu-1023A
Hu1026A

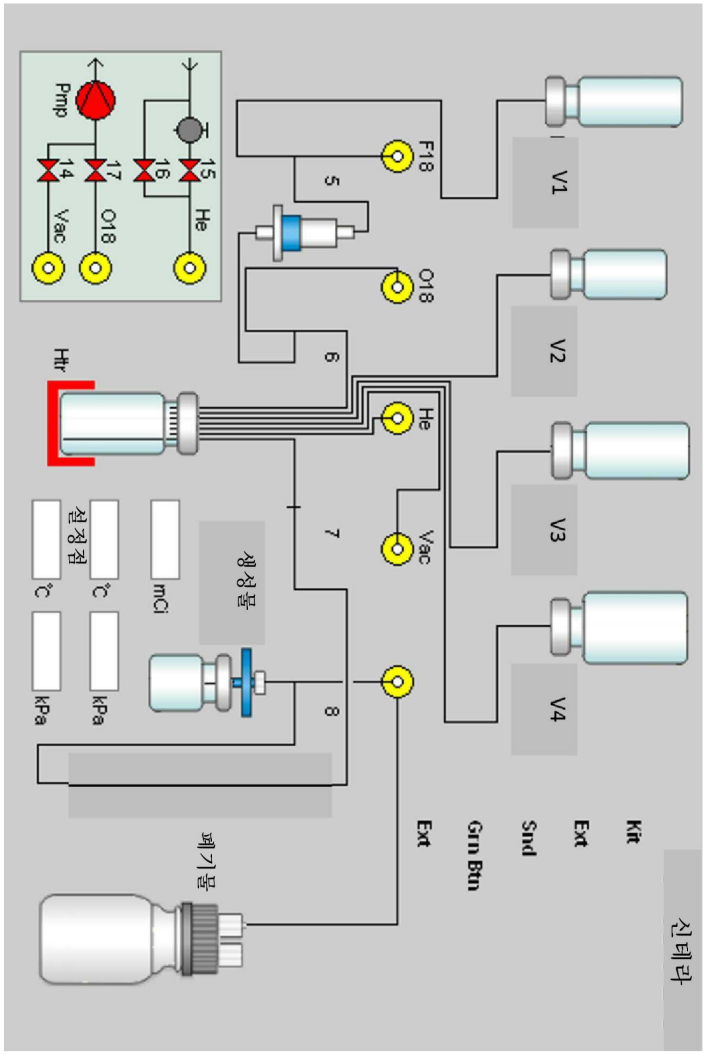
도면9


[18F]KF
K.2.2.2
K2CO3
DMSO
120 C
10 mins
[18F]-FPPEGA
A02-4PEG-DBCO
45 C 1x PBS
45 mins RT
A02
[18F]-A02-4PEG-DBCO-FPPEGA

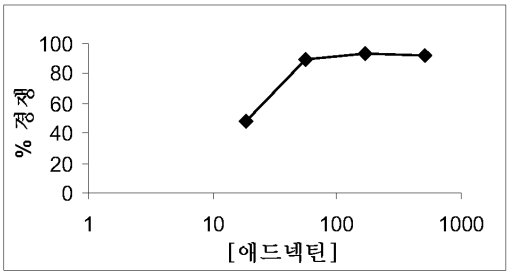
도면10

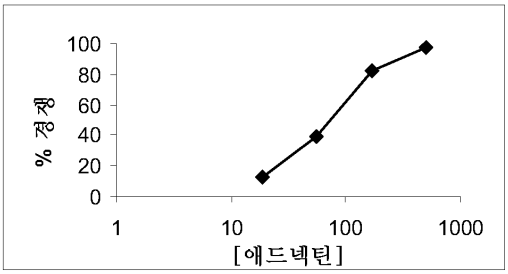

트레이서랩 FX2 N
V1
V3
V4
V14
C18 1
C18 2
C1
반응기 1
반응기 2
폐기물
회전 플라스크
HPLC
펌프
유체
공기 압력
질소 압력
NaCl
EtOH
H2O

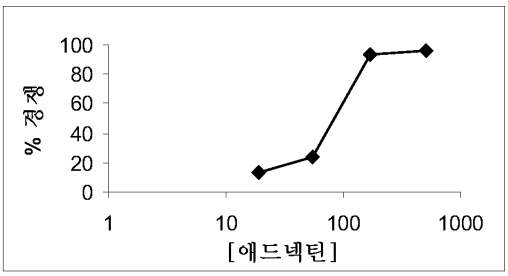
도면11


Pmp
14
17
16
15
Vac
O18
He
F18
5
O18
6
Htr
He
Vac
7
8
V1
V2
V3
V4
Kit
Ext
Snd
Grn Btn
Ext
신테라
생성물
폐기물
설정권
℃
℃
mCi
kPa
kPa

도면12







서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> NOVEL PD-L1 BINDING POLYPEPTIDES FOR IMAGING

<130> MXI-537PC

<140> PCT/US2015/062485

<141> 2015-11-24

<150> US 62/084,298

<151> 2014-11-25

<160> 685

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Full length wild-type human 10Fn3 domain

<400> 1

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val Arg Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

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

Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

<210> 2

<211> 86

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Core wild-type human 10Fn3 domain

<400> 2

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala
1 5 10 15

Pro Ala Val Thr Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr
35 40 45

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

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

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 3

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Core 10Fn3-based scaffold with variable AB, BC, CD, DE, EF, and FG loops

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid; at least one amino acid must be present, the rest may be present or absent

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(40)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid; at least two amino acids must be present, the rest may be present or absent

<220><221> misc_feature

<222>

(46)..(60)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid; at least two amino acids must be present, the rest may be present or absent

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(78)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid; at least two amino acids must be present, the rest may be present or absent

<220><221> misc_feature

<222> (85)..(99)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid; at least two amino acids must be present, the rest may be present or absent

<220><221> misc_feature

<222> (107)..(121)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid; at least two amino acids must be present, the rest may be present or absent

<400> 3

Glu Val Val Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Leu Ile Ser Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Arg Ile Thr Tyr Xaa Xaa Xaa

35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Thr Val Xaa
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Thr
65 70 75 80

Ile Ser Gly Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Xaa Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

100 105 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
115 120 125

<210> 4

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Core 10Fn3-based scaffold with variable BC, DE, and FG loops

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid; at least two amino acids must be present, the rest may be present or absent

<220><221> misc_feature

<222> (49)..(63)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid; at least two amino acids must be present, the rest may be present or absent

<220><221> misc_feature

<222> (82)..(96)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid; at least two amino acids must be present, the rest may be present or absent

<400> 4

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Arg Ile
20 25 30

Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala
50 55 60

Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr
65 70 75 80

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
100

<210> 5

<211> 86

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 core (aka ADX_1760_C01)

<400> 5

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala
1 5 10 15

Pro Phe Tyr Asn Val Ile Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly

20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Thr Gly Tyr Thr
35 40 45

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

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

65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 BC loop

<400> 6

Ile Ala Pro Phe Tyr Asn Val Ile Tyr

1 5

<210> 7

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 DE loop

<400> 7

Pro Gly Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 FG loop

<400> 8

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

1 5 10

<210> 9

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 w/ N leader

<400> 9

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

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

<210> 10

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 w/ N leader + his tag

<400> 10

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

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Gly Ala
65 70 75 80
Ser Ile Ala Ser Tyr Ala Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His
85 90 95
His His His His His

100

<210> 11

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 w/ N leader and C tail

<400> 11

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Phe Tyr Asn Val Ile Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Gly Ala
65 70 75 80

Ser Ile Ala Ser Tyr Ala Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
85 90 95

Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100

<210> 12

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 12

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Phe Tyr Asn Val Ile Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ile Ala Ser Tyr Ala Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu

85 90 95

Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 13

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 13

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Phe Tyr Asn Val Ile Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ile Ala Ser Tyr Ala Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Cys

<210> 14

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 14

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Phe Tyr Asn Val Ile Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Gly Ala
65 70 75 80

Ser Ile Ala Ser Tyr Ala Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro
85 90 95

Cys His His His His His His
100

<210> 15

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 full length

<400> 15

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Phe Tyr Asn Val Ile
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln

Glu Phe Thr Val Pro Gly Thr Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
35 40 45

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Ser Ile Ala Ser Tyr Ala Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 16

<211> 258

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 core (nucleotide sequence)

<400> 16

gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg ctgatcagct ggatcgctcc gttctacaat 60

gtcatctatt accgcatcac ttacggcgaa acaggaggca atagccctgt ccaggagttc 120

actgtgcctg gtactggtta tacagctaca atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat 180

accatcactg tgtatgctgt cactgatgga gcatccattg cttcatacgc gtttccaatt 240

tccattaatt accgcaca 258

<210> 17

<211> 288

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 w/ N leader (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 17

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggatcgctcc gttctacaat gtcatctatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtactggtta tacagctaca 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgatgga 240

gcatccattg cttcatacgc gtttccaatt tccattaatt accgcaca 288

<210> 18

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 w/ N leader and modified C-terminus including PC (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 18

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggatcgctcc gttctacaat gtcatctatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtactggtta tacagctaca 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgatgga 240

gcatccattg cttcatacgc gtttccaatt tccattaatt accgcacacc gtgc 294

<210> 19

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968 w/ N leader and C tail + his tag (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 19

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggatcgctcc gttctacaat gtcatctatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtactggtta tacagctaca 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgatgga 240

gcatccattg cttcatacgc gtttccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa 300

ccatcccagc accatcacca ccaccactga 330

<210> 20

<211> 86

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 core (parent of ADX_5322_A02)

<400> 20

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr
1 5 10 15

Asp Gly Ser Ile Glu Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly

20 25 30

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

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 BC loop
<400> 21
Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Glu Arg Tyr
1 5

<210> 22
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI-964 DE loop
<400> 22
Pro Pro Asp Gln Lys Thr
1 5

<210> 23
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI-964 FG loop
<400> 23
Val Arg Leu Glu Glu Ala His Tyr Tyr Arg Glu Ser Pro

1 5 10

<210> 24

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 w/ N leader

<400> 24

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Glu Arg Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

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

Ala His Tyr Tyr Arg Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

<210> 25

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 w/ N leader + his tag

<400> 25

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Glu Arg Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Arg Leu Glu Glu
65 70 75 80
Ala His Tyr Tyr Arg Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His
85 90 95
His His His His His
100

<210> 26
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI-964 w/ N leader and C tail
<400> 26
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Ala His Tyr Tyr Arg Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
85 90 95
Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100

<210> 27
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI-964 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 27

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Glu Arg Tyr

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

85 90 95
Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 28

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 w/ N leader and modified C-terminus including
PC

<400> 28

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Glu Arg Tyr

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

Ala His Tyr Tyr Arg Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Cys

<210> 29

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 29

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Glu Arg Tyr
20 25 30

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

Cys His His His His His His
100

<210> 30

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 full length

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln

35 40 45

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

50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Arg Leu Glu

65 70 75 80

Glu Ala His Tyr Tyr Arg Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 31

<211> 258

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 core (nucleotide sequence)

<400> 31

gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg ctgatcagct ggtcttacga cggttcgatt 60

gaacgttatt accgcatcac ttacggcgaa acaggaggca atagccctgt ccaggagttc 120

actgtgcctc cggatcagaa gacagctacc atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat 180

accatcactg tgtatgctgt caggctggaa gaagctcatt actatcgaga gtctccaatt 240

tccattaatt accgcaca 258

<210> 32

<211> 288

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 w/ N leader (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 32

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggtcttacga cggttcgatt gaacgttatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc cggatcagaa gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt caggctggaa 240

gaagctcatt actatcgaga gtctccaatt tccattaatt accgcaca 288

<210> 33

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 w/ N leader and modified C-terminus including PC (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 33

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggtcttacga cggttcgatt gaacgttatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc cggatcagaa gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt caggctggaa 240

gaagctcatt actatcgaga gtctccaatt tccattaatt accgcacacc gtgc 294

<210> 34

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964 w/ N leader and C tail + his tag (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 34

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggtcttacga cggttcgatt gaacgttatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc cggatcagaa gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt caggctggaa 240

gaagctcatt actatcgaga gtctccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa 300

ccatcccagc accatcacca ccaccactga 330

<210> 35

<211> 86

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 core

<400> 35

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala
1 5 10 15

Tyr Asp Ser Val Asp Lys Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Gly Pro Arg His His Thr
35 40 45

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

Tyr Ala Val Tyr His Thr Glu Pro Gly Tyr His Ala His Met Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 BC loop

<400> 36

Thr Ala Tyr Asp Ser Val Asp Lys Tyr
1 5

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 DE loop

<400> 37

Gly Pro Arg His His Thr
1 5

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 FG loop

<400> 38

Val Tyr His Thr Glu Pro Gly Tyr His Ala His Met Pro
1 5 10

<210> 39

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 w/ N leader

<400> 39

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala Tyr Asp Ser Val Asp Lys Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Gly Pro Arg His His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr His Thr Glu
65 70 75 80

Pro Gly Tyr His Ala His Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

<210> 40

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 w/ N leader + his tag

<400> 40

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

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

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr His Thr Glu
65 70 75 80
Pro Gly Tyr His Ala His Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His
85 90 95
His His His His His
100

<210> 41
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI-965 w/ N leader and C tail
<400> 41
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Pro Gly Tyr His Ala His Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
85 90 95
Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100

<210> 42

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 42

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

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

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Gly Pro Arg His His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr His Thr Glu
65 70 75 80

Pro Gly Tyr His Ala His Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu

85 90 95

Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 43

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 43

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

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

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr His Thr Glu

65 70 75 80

Pro Gly Tyr His Ala His Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Cys

<210> 44

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr His Thr Glu

65 70 75 80

Pro Gly Tyr His Ala His Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Cys His His His His His His

100

<210> 45

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 full length

<400> 45

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala Tyr Asp Ser Val Asp Lys

20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln

35 40 45

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

50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr His Thr

65 70 75 80

Glu Pro Gly Tyr His Ala His Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 46

<211> 258

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 core (nucleotide sequence)

<400> 46

gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg ctgatcagct ggactgcata cgactctgtt 60

gacaaatatt accgcatcac ttacggcgaa acaggaggca atagccctgt ccaggagttc 120

actgtgggcc ctagacatca cacagctacc atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat 180

accatcactg tgtatgctgt ctatcacact gaaccgggct atcatgctca tatgccaatt 240

tccattaatt accgcaca 258

<210> 47

<211> 288

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 w/ N leader (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 47

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggactgcata cgactctgtt gacaaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgggcc ctagacatca cacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt ctatcacact 240

gaaccgggct atcatgctca tatgccaatt tccattaatt accgcaca 288

<210> 48

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 w/ N leader and modified C-terminus including PC (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 48

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggactgcata cgactctgtt gacaaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgggcc ctagacatca cacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt ctatcacact 240

gaaccgggct atcatgctca tatgccaatt tccattaatt accgcacacc gtgc 294

<210> 49

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965 w/ N leader and C tail + his tag (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 49

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggactgcata cgactctgtt gacaaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgggcc ctagacatca cacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt ctatcacact 240

gaaccgggct atcatgctca tatgccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa 300

ccatcccagc accatcacca ccaccactga 330

<210> 50

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 core

<400> 50

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Arg
1 5 10 15

Phe Ser Ser Ile Met Ala Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Ala Gly Ser Val Asn Thr
35 40 45

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

Tyr Ala Val Thr Ile His Asn Val Ser Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
65 70 75 80

Arg Thr

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 BC loop

<400> 51

His Arg Phe Ser Ser Ile Met Ala Tyr
1 5

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 DE loop

<400> 52

Ala Gly Ser Val Asn Thr

1 5

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 FG loop

<400> 53

Val Thr Ile His Asn Val Ser Phe Pro

1 5

<210> 54

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 w/ N leader

<400> 54

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Arg Phe Ser Ser Ile Met Ala Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile His Asn

65 70 75 80

Val Ser Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 55

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 w/ N leader + his tag

<400> 55

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Arg Phe Ser Ser Ile Met Ala Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Ala Gly Ser Val Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile His Asn
65 70 75 80

Val Ser Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His
85 90 95

His

<210> 56

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 w/ N leader and C tail

<400> 56

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Arg Phe Ser Ser Ile Met Ala Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Ala Gly Ser Val Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile His Asn
65 70 75 80

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

Ser Gln

<210> 57
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI-966 w/ N leader and C tail + his tag
<400> 57
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Arg Phe Ser Ser Ile Met Ala Tyr
20 25 30
Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Ala Gly Ser Val Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60
Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile His Asn
65 70 75 80
Val Ser Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro
85 90 95
Ser Gln His His His His His His
100
<210> 58
<211> 93
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 w/ N leader and modified C-terminus including PC
<400> 58
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Arg Phe Ser Ser Ile Met Ala Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile His Asn

65 70 75 80

Val Ser Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 59

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 59

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Arg Phe Ser Ser Ile Met Ala Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile His Asn

65 70 75 80

Val Ser Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His

85 90 95

His His His

<210> 60

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 full length

<400> 60

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Arg Phe Ser Ser Ile Met Ala

20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Ala Gly Ser Val Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile His
65 70 75 80

Asn Val Ser Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys

85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 61

<211> 246

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 core (nucleotide sequence)

<400> 61

gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg ctgatcagct ggcataggtt ctcttctatc 60

atggcgtatt accgcatcac ttacggcgaa acaggaggca atagccctgt ccaggagttc 120

actgtggctg gctctgttaa cacagctacc atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat 180

accatcactg tgtatgctgt cacgatccat aacgtttctt tcccaatttc cattaattac 240

cgcaca 246

<210> 62

<211> 276

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966w/ N leader (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 62

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggcataggtt ctcttctatc atggcgtatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtggctg gctctgttaa cacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cacgatccat 240

aacgtttctt tcccaatttc cattaattac cgcaca 276

<210> 63

<211> 282

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 w/ N leader and modified C-terminus including PC (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 63

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggcataggtt ctcttctatc atggcgtatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtggctg gctctgttaa cacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cacgatccat 240

aacgtttctt tcccaatttc cattaattac cgcacaccgt gc 282

<210> 64

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966 w/ N leader and C tail + his tag (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 64

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggcataggtt ctcttctatc atggcgtatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtggctg gctctgttaa cacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cacgatccat 240

aacgtttctt tcccaatttc cattaattac cgcacagaaa ttgacaaacc atcccagcac 300

catcaccacc accactga 318

<210> 65

<211> 84

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 core (parent of ADX_5417_E01)

<400> 65

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

1 5 10 15

Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly

20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Val Ala Ser Gly Thr

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ala Val Thr Ser His Gly Ile Tyr Phe Tyr Ala Pro Ile Ser Ile

65 70 75 80

Asn Tyr Arg Thr

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 BC loop

<400> 66

Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

1 5

<210> 67

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 DE loop

<400> 67

Pro Val Ala Ser Gly Thr

1 5

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 FG loop

<400> 68

Val Thr Ser His Gly Ile Tyr Phe Tyr Ala Pro

1 5 10

<210> 69

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 w/ N leader

<400> 69

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Tyr Phe Tyr Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210>

70

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 w/ N leader + his tag

<400> 70

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

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

<210> 71

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 w/ N leader and C tail

<400> 71

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

50 55 60

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

<210> 72
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI-967 w/ N leader and C tail + his tag
<400> 72
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro

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

65 70 75 80
Ile Tyr Phe Tyr Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
85 90 95
Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 73
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI-967 w/ N leader and modified C-terminus including

PC

<400> 73

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Tyr Phe Tyr Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90 95

<210> 74

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 74

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Tyr Phe Tyr Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 75

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 full length

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 76

<211> 252

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 core (nucleotide sequence)

<400> 76

gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg ctgatcagct ggcagggaca gctgtctccg 60

tctttctatt accgaatcac ttacggcgaa acaggaggca atagccctgt ccaggagttc 120

actgtgcctg ttgctagtgg gacagctacc atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat 180

accatcactg tgtatgctgt cacttctcat ggcatatact tctacgctcc aatttccatt 240

aattaccgca ca 252

<210> 77

<211> 282

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 w/ N leader (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 77

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggcagggaca gctgtctccg tctttctatt accgaatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg ttgctagtgg gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cacttctcat 240

ggcatatact tctacgctcc aatttccatt aattaccgca ca 282

<210> 78

<211> 288

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 w/ N leader and modified C-terminus including PC (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 78

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggcagggaca gctgtctccg tctttctatt accgaatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg ttgctagtgg gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cacttctcat 240

ggcatatact tctacgctcc aatttccatt aattaccgca caccgtgc 288

<210> 79

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967 w/ N leader and C tail + his tag (nucleotide

sequence with N-terminal methionine)

<400> 79

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggcagggaca gctgtctccg tctttctatt accgaatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg ttgctagtgg gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cacttctcat 240

ggcatatact tctacgctcc aatttccatt aattaccgca cagaaattga caaaccatcc 300

cagcaccatc accaccacca ctgat 325

<210> 80

<211> 86

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 core

<400> 80

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr
1 5 10 15

Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Pro Asp Gln Lys Thr
35 40 45

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

Tyr Ala Val Arg Leu Glu Glu Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 BC loop

<400> 81

Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr

1 5

<210> 82

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 DE loop

<400> 82

Pro Pro Asp Gln Lys Thr

1 5

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 FG loop

<400> 83

Val Arg Leu Glu Glu Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro

1 5 10

<210> 84

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 w/ N leader

<400> 84

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Arg Leu Glu Glu

65 70 75 80

Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90 95

<210> 85

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 w/ N leader + his tag

<400> 85

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Arg Leu Glu Glu

65 70 75 80

Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 86

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 w/ N leader and C tail

<400> 86

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Arg Leu Glu Glu

65 70 75 80

Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu

85 90 95

Ile Asp Lys Pro Ser Gln

100

<210> 87

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 87

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Arg Leu Glu Glu

65 70 75 80

Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu

85 90 95

Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 88

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 88

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

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

Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro
85 90 95

Cys

<210> 89

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 89

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Arg Leu Glu Glu

65 70 75 80

Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Cys His His His His His His

100

<210> 90

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02-Mal-DBCO-FFPF18

<400> 90

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Arg Leu Glu Glu

65 70 75 80

Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Cys

<210> 91

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 full length

<400> 91

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Pro Asp Gln Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Arg Leu Glu
65 70 75 80

Glu Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Pro Cys His His His His His His
100

<210> 92

<211> 258

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 core (nucleotide sequence)

<400> 92

gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg ctgatcagct ggtcttacga tggcccaatt 60

gaccggtatt accgcatcac ttacggcgaa acaggaggca atagccctgt ccaggagttc 120

actgtgcctc cggatcagaa gacagctacc atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat 180

accatcactg tgtatgctgt ccggctggaa gaagctcatt acaatcgaga gtttccaatt 240

tccattaatt accgcaca 258

<210> 93

<211> 288

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 w/ N leader (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 93

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggtcttacga tggcccaatt gaccggtatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc cggatcagaa gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt ccggctggaa 240

gaagctcatt acaatcgaga gtttccaatt tccattaatt accgcaca 288

<210> 94

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 w/ N leader and modified C-terminus including PC (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 94

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggtcttacga tggcccaatt gaccggtatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc cggatcagaa gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt ccggctggaa 240

gaagctcatt acaatcgaga gtttccaatt tccattaatt accgcacacc gtgc 294

<210> 95

<211> 315

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5322_A02 w/ N leader and C tail + his tag (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 95

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggtcttacga tggcccaatt gaccggtatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc cggatcagaa gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt ccggctggaa 240

gaagctcatt acaatcgaga gtttccaatt tccattaatt accgcacacc gtgccaccat 300

caccaccacc actga 315

<210> 96

<211> 84

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 core

<400> 96

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ala
1 5 10 15

Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Asn Asp Val Met Thr
35 40 45

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

Tyr Ala Val Thr Thr His Gly Val Tyr Phe Tyr Ser Pro Ile Ser Ile
65 70 75 80

Asn Tyr Arg Thr

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 BC loop

<400> 97

Arg Ala Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr
1 5

<210> 98

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 DE loop

<400> 98

Pro Asn Asp Val Met Thr

1 5

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 FG loop

<400> 99

Val Thr Thr His Gly Val Tyr Phe Tyr Ser Pro

1 5 10

<210> 100

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 w/ N leader

<400> 100

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ala Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

Phe Thr Val Pro Asn Asp Val Met Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Thr His Gly

65 70 75 80

Val Tyr Phe Tyr Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 101

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 w/ N leader + his tag

<400> 101

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

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Thr His Gly
65 70 75 80
Val Tyr Phe Tyr Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His
85 90 95
His His His

<210> 102
<211> 100
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 w/ N leader and C tail
<400> 102
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

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

85 90 95

Lys Pro Ser Gln

100

<210> 103

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 103

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ala Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

Phe Thr Val Pro Asn Asp Val Met Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Thr His Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 104

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 104

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ala Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

Phe Thr Val Pro Asn Asp Val Met Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Thr His Gly

65 70 75 80

Val Tyr Phe Tyr Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90 95

<210> 105

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 105

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ala Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

Phe Thr Val Pro Asn Asp Val Met Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Thr His Gly

65 70 75 80

Val Tyr Phe Tyr Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 106

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX-5417_E01 Mal-DBCO-FFPF18

<400> 106

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

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

Ala His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro
85 90 95

Cys

<210> 107

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX-5417_E01 full length

<400> 107

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ala Gln Leu Ser Pro Ser Phe
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Asn Asp Val Met Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu

50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Thr His
65 70 75 80
Gly Val Tyr Phe Tyr Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90 95
His His His His His His
100

<210> 108
<211> 252
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ADX-5417_E01 core (nucleotide sequence)
<400> 108
gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg ctgatcagct ggagggctca gctgtctccg 60

tctttctatt accgcatcac ttacggcgaa acaggaggca atagccctgt ccaggagttc 120
actgtgccta atgatgtaat gacagctacc atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat 180
accatcactg tgtatgctgt cactactcat ggtgtttatt tctactcacc aatttccatt 240
aattaccgca ca 252
<210> 109
<211> 282
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 w/ N leader (nucleotide sequence with N-terminal methionine)
<400> 109
atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggagggctca gctgtctccg tctttctatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgccta atgatgtaat gacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactactcat 240
ggtgtttatt tctactcacc aatttccatt aattaccgca ca 282
<210> 110
<211> 288

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 w/ N leader and modified C-terminus including PC (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 110

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggagggctca gctgtctccg tctttctatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgccta atgatgtaat gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactactcat 240

ggtgtttatt tctactcacc aatttccatt aattaccgca caccgtgc 288

<210> 111

<211> 309

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ADX_5417_E01 w/ N leader and C tail + his tag (nucleotide sequence with N-terminal methionine)

<400> 111

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggagggctca gctgtctccg tctttctatt accgcatcac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgccta atgatgtaat gacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactactcat 240

ggtgtttatt tctactcacc aatttccatt aattaccgca caccgtgcca ccatcaccac 300

caccactga 309

<210> 112

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10 core

<400> 112

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr

1 5 10 15

Pro Ser Tyr Tyr Ile Glu Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg His Pro Gly Met Leu Glu Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75 80

<210> 113

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10 BC loop

<400> 113

Pro Tyr Pro Ser Tyr Tyr Ile Glu

1 5

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10 DE loop

<400> 114

Ile Arg His Pro Gly Met Leu Glu Phe Gly

1 5 10

<210> 115

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10 FG loop

<400> 115

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

1 5 10

<210> 116

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10 w/ N leader

<400> 116

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Ser Tyr Tyr Ile Glu Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Arg His Pro Gly Met Leu Glu

65 70 75 80

Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 117

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10 w/ N leader + his tag

<400> 117

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Ser Tyr Tyr Ile Glu Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Arg His Pro Gly Met Leu Glu

65 70 75 80

Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90 95

<210> 118
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10 w/ N leader and C tail
<400> 118
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Ser Tyr Tyr Ile Glu Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Gln Ser Met Lys Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60
Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Arg His Pro Gly Met Leu Glu
65 70 75 80
Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95
<210> 119
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10w/ N leader and C tail + his tag

<400> 119
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Ser Tyr Tyr Ile Glu Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Gln Ser Met Lys Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

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

<210> 120
<211> 91
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10w/ N leader and modified C-terminus including PC
<400> 120
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro

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

65 70 75 80
Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 121
<211> 97
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 121

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Ser Tyr Tyr Ile Glu Tyr

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

85 90 95
His

<210> 122

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_A10 full length

<400> 122

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Ser Tyr Tyr Ile Glu

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

Glu Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser
85 90 95
Gln His His His His His His
100

<210> 123
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 core
<400> 123
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Lys
1 5 10 15
Phe Ser Ser Leu Met Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly
20 25 30
Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Gly Ser Val Asn Ala Thr Ile
35 40 45

Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile
50 55 60
His Asn Val Gly Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
65 70 75
<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 BC loop
<400> 124
His Lys Phe Ser Ser Leu Met Ser
1 5
<210> 125
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 DE loop

<400> 125

Gly Ser Val Asn

1

<210> 126

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 FG loop

<400> 126

Ile His Asn Val Gly Phe

1 5

<210> 127

<211> 85

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 w/ N leader

<400> 127

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Lys Phe Ser Ser Leu Met Ser Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210

> 128

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 w/ N leader + his tag

<400> 128

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

Thr Val Gly Ser Val Asn Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60
Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile His Asn Val Gly Phe Ile Ser
65 70 75 80
Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 129

<211> 92

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: AATI_1420_B09 w/ N leader and C tail

<400> 129

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

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

65 70 75 80

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90

<210> 130

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 130

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Lys Phe Ser Ser Leu Met Ser Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His

85 90 95

His His

<210> 131

<211> 87

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 131

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Lys Phe Ser Ser Leu Met Ser Tyr

20 25 30

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

<210> 132
<211> 93
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 132
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Lys Phe Ser Ser Leu Met Ser Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

<210> 133
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_B09 full length

<400> 133

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Lys Phe Ser Ser Leu Met Ser

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile His Asn Val Gly Phe Ile

65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His

85 90 95

His His His

<210> 134

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 core

<400> 134

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Tyr Ala Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Arg Gln His Val Ala Thr Ile Ser

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Arg Leu

50 55 60

Gly Asp Val Glu Leu Val Tyr Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 BC loop

<400> 135

Arg Ile Lys Ser Tyr Tyr Ala

1 5

<210> 136

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 DE loop

<400> 136

Arg Gln His Val

1

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 FG loop

<400> 137

Arg Leu Gly Asp Val Glu Leu Val Tyr Glu

1 5 10

<210> 138

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 w/ N leader

<400> 138

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr Tyr Ala Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 139

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 w/ N leader + his tag

<400> 139

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Lys Phe Ser Ser Leu Met Ser Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 140

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 w/ N leader and C tail

<400> 140

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

<210> 141

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 141

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

100

<210> 142

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 w/ N leader and modified C-terminus

including PC

<400> 142

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr Tyr Ala Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Arg Gln His Val Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

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

Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 143

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 143

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Lys Phe Ser Ser Leu Met Ser Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90

<210> 144

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C02 full length

<400> 144

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr Tyr Ala Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

Thr Val Arg Gln His Val Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 145

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 core

<400> 145

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Tyr
1 5 10 15

Pro Leu Lys Ser Val Pro Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly
20 25 30

Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Tyr Ser Ser Gly Ala Thr Ile
35 40 45

Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Met
50 55 60

Ser Tyr Ser Thr Tyr His Ala Phe Met Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
65 70 75 80

<210> 146

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 BC loop

<400> 146

Met Tyr Pro Leu Lys Ser Val Pro
1 5

<210> 147

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 DE loop

<400> 147

Tyr Ser Ser Gly
1

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 FG loop

<400> 148

Met Ser Tyr Ser Thr Tyr His Ala Phe Met

1 5 10

<210> 149

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 w/ N leader

<400> 149

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Tyr Pro Leu Lys Ser Val Pro Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Met Ser Tyr Ser Thr Tyr His Ala

65 70 75 80

Phe Met Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 150

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 w/ N leader + his tag

<400> 150

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Tyr Pro Leu Lys Ser Val Pro Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Met Ser Tyr Ser Thr Tyr His Ala

65 70 75 80

Phe Met Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90 95

<210> 151

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 w/ N leader and C tail

<400> 151

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Tyr Pro Leu Lys Ser Val Pro Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Met Ser Tyr Ser Thr Tyr His Ala

65 70 75 80

Phe Met Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 152

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 152

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

1 5 10 15

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

65 70 75 80
Phe Met Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95
His His His His His His
100

<210> 153
<211> 91
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 w/ N leader and modified C-terminus including PC
<400> 153
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Phe Met Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90
<210> 154

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_C11 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 154

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Tyr Pro Leu Lys Ser Val Pro Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Met Ser Tyr Ser Thr Tyr His Ala
65 70 75 80

Phe Met Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His
85 90 95

His

<210> 155

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: AATI_1420_C11 full length

<400> 155

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Tyr Pro Leu Lys Ser Val Pro
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Met Ser Tyr Ser Thr Tyr His

65 70 75 80

Ala Phe Met Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser

85 90 95

Gln His His His His His His

100

<210> 156

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 core

<400> 156

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu

50 55 60

Thr Ala His Tyr Asn Arg Asp Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 BC loop

<400> 157

Arg Thr Val Pro Glu Thr Asp

1 5

<210> 158

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 DE loop

<400> 158

Pro Asp Asn Thr

1

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 FG loop

<400> 159

Leu Glu Thr Ala His Tyr Asn Arg Asp Tyr

1 5 10

<210> 160

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 w/ N leader

<400> 160

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Thr Val Pro Glu Thr Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Thr Ala His Tyr Asn Arg Asp

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 161

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 w/ N leader + his tag

<400> 161

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Thr Val Pro Glu Thr Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Thr Ala His Tyr Asn Arg Asp
65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 162

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 w/ N leader and C tail

<400

> 162

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Thr Val Pro Glu Thr Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Thr Ala His Tyr Asn Arg Asp
65 70 75 80
Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95

<210> 163
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 w/ N leader and C tail + his tag
<400> 163

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

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

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
85 90 95
His His His His His
100

<210> 164
<211> 90
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 w/ N leader and modified C-terminus including PC
<400> 164

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Thr Val Pro Glu Thr Asp Tyr Arg

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

<210> 165
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag
<400> 165
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Thr Val Pro Glu Thr Asp Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr

35 40 45
Val Pro Asp Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60
Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Thr Ala His Tyr Asn Arg Asp
65 70 75 80
Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95
<210> 166

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D01 full length

<400> 166

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Thr Val Pro Glu Thr Asp Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

Thr Val Pro Asp Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Thr Ala His Tyr Asn Arg

65 70 75 80

Asp Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 167

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 core

<400> 167

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala

1 5 10 15

Tyr Tyr Ser Thr Ile Lys Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Thr

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 BC loop

<400> 168

Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr Ile Lys

1 5

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 DE loop

<400> 169

Gly Pro Lys His His

1 5

<210> 170

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 FG loop

<400> 170

Tyr Asn Thr Lys Pro Gly Tyr His Ala His Gln

1 5 10

<210> 171

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 w/ N leader

<400> 171

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr Ile Lys Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Gly Pro Lys His His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly
50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Tyr Asn Thr Lys Pro Gly Tyr
65 70 75 80

His Ala His Gln Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

<210> 172

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 w/ N leader + his tag

<400> 172

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr Ile Lys Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Gly Pro Lys His His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly
50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Tyr Asn Thr Lys Pro Gly Tyr
65 70 75 80

His Ala His Gln Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His
85 90 95

His

<210> 173

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 w/ N leader and C tail

<400> 173

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr Ile Lys Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Gly Pro Lys His His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly
50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Tyr Asn Thr Lys Pro Gly Tyr
65 70 75 80

His Ala His Gln Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro
85 90 95

Ser Gln

<210> 174

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 174

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr Ile Lys Tyr
20 25 30

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

His Ala His Gln Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro
85 90 95
Ser Gln His His His His His His
100

<210> 175
<211> 93
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 w/ N leader and modified C-terminus including PC
<400> 175
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala Tyr Tyr Ser Thr Ile Lys Tyr

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

85 90
<210> 176
<211> 99
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 176

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

<210> 177

<211>
105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D05 full length

<400> 177

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

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

<210> 178
<211> 80
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 core

<400> 178
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile
1 5 10 15
Pro Ser Tyr His Ile Gln Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly
20 25 30
Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Tyr Gln Lys Tyr Ala Thr Ile
35 40 45
Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val
50 55 60

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

<210> 179
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 BC loop
<400> 179
Arg Ile Pro Ser Tyr His Ile Gln
1 5

<210> 180
<211> 4
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 DE loop

<400> 180

Tyr Gln Lys Tyr

1

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 FG loop

<400> 181

Val Ser Pro Pro Lys Gln Leu Arg Phe Gly

1 5 10

<210> 182

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 w/ N leader

<400> 182

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Pro Ser Tyr His Ile Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 183

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 w/ N leader + his tag

<400> 183

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Pro Ser Tyr His Ile Gln Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Pro Pro Lys Gln Leu Arg
65 70 75 80

Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90 95

<210> 184

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 w/ N leader and C tail

<400> 184

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Pro Ser Tyr His Ile Gln Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

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

65 70 75 80

Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 185

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 185

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Pro Ser Tyr His Ile Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 186

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 186

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Pro Ser Tyr His Ile Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 187

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D10 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 187

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Pro Ser Tyr His Ile Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His

85 90 95

His

<210> 188

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_D010 full length

<400> 188

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Pro Ser Tyr His Ile Gln
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Pro Pro Lys Gln Leu
65 70 75 80

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

Gln His His His His His His
100

<210> 189

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10_core

<400> 189

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Ser Tyr Val Phe Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly
20 25 30

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

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

50 55 60

Thr Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
65 70 75

<210> 190

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 BC loop

<400> 190

Pro Ala Pro Pro Ser Tyr Val Phe
1 5

<210> 191

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 DE loop

<400> 191

Tyr Pro Tyr Met
1

<210> 192

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 FG loop

<400> 192

Tyr Thr Ser Gly Phe Ser
1 5

<210> 193

<211> 85

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 w/ N leader

<400> 193

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

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

<210> 194
<211> 91
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 w/ N leader + his tag
<400> 194

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

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Tyr Thr Ser Gly Phe Ser Ile Ser
65 70 75 80
Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 195
<211> 92

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 w/ N leader and C tail

<400> 195

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Ala Pro Pro Ser Tyr Val Phe Tyr

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

85 90

<210> 196

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 196

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

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His
85 90 95
His His

<210> 197
<211> 87
<
212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 w/ N leader and modified C-terminus including PC
<400> 197
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Ala Pro Pro Ser Tyr Val Phe Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Tyr Pro Tyr Met Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60
Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Tyr Thr Ser Gly Phe Ser Ile Ser
65 70 75 80
Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85

<210> 198
<211> 93
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag
<400> 198

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

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

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Tyr Thr Ser Gly Phe Ser Ile Ser
65 70 75 80
Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90

<210> 199
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1420_F10 full length
<400> 199
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Ala Pro Pro Ser Tyr Val Phe

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

85 90 95
His His His

<210> 200
<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05_core

<400> 200

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Met

1 5 10 15

Asp His Lys Ser Lys Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Ala His Tyr Leu Arg Asp Lys Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 201

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 BC loop

<400> 201

Tyr Met Asp His Lys Ser Lys

1 5

<

210> 202

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 DE loop

<400> 202

Pro Asp Gln Arg

1

<210> 203

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 FG loop

<400> 203

Leu Ser Glu Ala His Tyr Leu Arg Asp Lys

1 5 10

<210> 204

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 w/ N leader

<400> 204

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Met Asp His Lys Ser Lys Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His Tyr Leu Arg Asp

65 70 75 80

Lys Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 205

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 w/ N leader + his tag

<400> 205

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Met Asp His Lys Ser Lys Tyr Arg

20 25 30

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

<210> 206
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 w/ N leader and C tail
<400> 206
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Met Asp His Lys Ser Lys Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Arg Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60
Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His Tyr Leu Arg Asp
65 70 75 80
Lys Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95
<210> 207
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 207

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His Tyr Leu Arg Asp
65 70 75 80
Lys Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
85 90 95
His His His His His
100

<210> 208

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 208

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

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His Tyr Leu Arg Asp

65 70 75 80

Lys Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 209

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 209

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Met Asp His Lys Ser Lys Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His Tyr Leu Arg Asp

65 70 75 80

Lys Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 210

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C05 full length

<400> 210

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Met Asp His Lys Ser Lys Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His Tyr Leu Arg

65 70 75 80

Asp Lys Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 211

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06 core

<400> 211

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln

50 55 60

Thr Ala His Tyr Tyr Arg Gln His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 212

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06 BC loop

<400> 212

Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln

1 5

<210> 213

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: ATI_1421_C06DE loop

<400> 213

Pro Asp Gln Ala

1

<210> 214

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06FG loop

<400> 214

Leu Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Gln His

1 5 10

<210> 215

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06 w/ N leader

<400> 215

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 216
<211> 94
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06 w/ N leader + his tag
<400> 216
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr

35 40 45
Val Pro Asp Gln Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60
Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80
His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90
<210> 217
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06w/ N leader and C tail
<400> 217
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 218

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 218

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 219

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 219

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 220

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 220

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 221
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_C06 full length
<400> 221
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Asp Gln Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60
Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg
65 70 75 80
Gln His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95
His His His His His His
100
<210> 222
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 core
<400> 222
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Tyr
1 5 10 15
Val Gln Tyr Asn Asp Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu

50 55 60

Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 223

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 BC loop

<400> 223

Tyr Tyr Val Gln Tyr Asn Asp

1 5

<210> 224

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 DE loop

<400> 224

Pro Asp Gln Ser

1

<210> 225

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 FG loop

<400> 225

Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln Asn

1 5 10

<210> 226

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 w/ N leader

<400> 226

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

<210> 227

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 w/ N leader + his tag

<400> 227

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

85 90

<210> 228

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 w/ N leader and C tail

<400

> 228

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Tyr Val Gln Tyr Asn Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95

<210> 229

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 229

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Tyr Val Gln Tyr Asn Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 230

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 230

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Tyr Val Gln Tyr Asn Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 231

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 231

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

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

<210> 232

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI 1421_D05 full length

<400> 232

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

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

100

<210> 233

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 core

<400> 233

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His

1 5 10 15

Asn Tyr Asp Asp Glu Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala

50 55 60

Glu Ala His Val Arg Lys Asn His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 234

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 BC loop

<400> 234

Gly His Asn Tyr Asp Asp Glu

1 5

<210> 235

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 DE loop

<400> 235

Pro Asp Gln Tyr

1

<210> 236

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 FG loop

<400> 236

Leu Ala Glu Ala His Val Arg Lys Asn His

1 5 10

<210> 237

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 w/ N leader

<400> 237

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His Asn Tyr Asp Asp Glu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Val Arg Lys Asn

65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 238

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 w/ N leader + his tag

<400> 238

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Val Arg Lys Asn
65 70 75 80
His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 239
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 w/ N leader and C tail
<400> 239
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95

<210> 240
<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 240

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His Asn Tyr Asp Asp Glu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Val Arg Lys Asn
65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
85 90 95

His His His His His
100

<210> 241

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 241

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His Asn Tyr Asp Asp Glu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Val Arg Lys Asn
65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 242

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 242

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His Asn Tyr Asp Asp Glu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Val Arg Lys Asn
65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 243

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_D06 full length

<400> 243

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

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

Asn His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95
His His His His His His
100

<210> 244
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03 core
<400> 244
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr
1 5 10 15
His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
20 25 30

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Asp Gln Lys Ala Thr Ile Ser
35 40 45
Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser
50 55 60
Glu Ala His His Lys Arg Asp Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
65 70 75
<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03 BC loop

<400> 245

Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln
1 5

<210> 246

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03 DE loop

<400> 246

Pro Asp Gln Lys
1

<210> 247

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03 FG loop

<400> 247

Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp Ser
1 5 10

<210> 248

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03 w/ N leader

<400> 248

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp
65 70 75 80
Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 249
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03w/ N leader + his tag
<400> 249
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95

<210> 250
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03w/ N leader and C tail
<400> 250
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg

20 25 30

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

His His His His His
100

<210> 251
<211> 90
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03 w/ N leader and C tail + his tag
<400> 251
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr

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

<210> 252
<211> 96
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03 w/ N leader and modified C-terminus

including PC

<400> 252

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp
65 70 75 80
Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 253

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 253

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

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

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 254

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E03 full length

<400> 254

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 255

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 core

<400> 255

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr

1 5 10 15

Asn Gly Pro Ile Glu Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
20 25 30
Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Asp Gln Gln Ala Thr Ile Ser
35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu
50 55 60
Glu Ala His Tyr Ser Arg Gln Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
65 70 75

<210> 256
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 BC loop
<400> 256
Ser Tyr Asn Gly Pro Ile Glu
1 5

<210> 257
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Synthetic: ATI_1421_E04 DE loop
<400> 257
Pro Asp Gln Gln
1

<210> 258
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 FG loop
<400> 258
Leu Glu Glu Ala His Tyr Ser Arg Gln Ser
1 5 10

<210> 259

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 w/ N leader

<400> 259

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asn Gly Pro Ile Glu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Tyr Ser Arg Gln
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 260

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 w/ N leader + his tag

<400> 260

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asn Gly Pro Ile Glu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Tyr Ser Arg Gln

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 261

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 w/ N leader and C tail

<400> 261

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asn Gly Pro Ile Glu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Tyr Ser Arg Gln

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 262

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 262

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asn Gly Pro Ile Glu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Tyr Ser Arg Gln

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 263

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 263

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asn Gly Pro Ile Glu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Tyr Ser Arg Gln

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 264

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 264

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asn Gly Pro Ile Glu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Tyr Ser Arg Gln
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 265

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_E04 full length

<400> 265

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asn Gly Pro Ile Glu Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Asp Gln Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Tyr Ser Arg
65 70 75 80

Gln Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 266

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 core

<400> 266

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser

1 5 10 15

Val Gln Thr Tyr Asp Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu

50 55 60

Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 267

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 BC loop

<400> 267

Ile Ser Val Gln Thr Tyr Asp

1 5

<210> 268

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 DE loop

<400> 268

Pro Asp Gln Ser

1

<210> 269

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 FG loop

<400> 269

Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln Asn

1 5 10

<210> 270

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 w/ N leader

<400> 270

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 271

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 w/ N leader + his tag

<400> 271

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 272

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 w/ N leader and C tail

<400

> 272

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95

<210> 273

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 273

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
85 90 95

His His His His His
100

<210> 274

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 274

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Asp Tyr Arg
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 275

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 275

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 276

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F03 full length

<400> 276

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Asp Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg

65 70 75 80

Gln Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 277

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 core

<400> 277

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Ala

1 5 10 15

Arg His Asp Ala Arg Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu

50 55 60

Gln Ala His Tyr Tyr Arg Leu Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 278

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 BC loop

<400> 278

Leu Ala Arg His Asp Ala Arg

1 5

<210> 279

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 DE loop

<400> 279

Pro Asp Arg Met

1

<210> 280

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 FG loop

<400> 280

Leu Glu Gln Ala His Tyr Tyr Arg Leu Tyr

1 5 10

<210> 281

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 w/ N leader

<400> 281

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Ala Arg His Asp Ala Arg Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Arg Met Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Gln Ala His Tyr Tyr Arg Leu

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 282

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 w/ N leader + his tag

<400> 282

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Ala Arg His Asp Ala Arg Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Arg Met Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Gln Ala His Tyr Tyr Arg Leu

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 283

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 w/ N leader and C tail

<400> 283

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

1 5 10 15

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

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95

<210> 284
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 w/ N leader and C tail + his tag
<400> 284
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Ala Arg His Asp Ala Arg Tyr Arg
20 25 30

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

His His His His His
100

<210> 285

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 285

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Ala Arg His Asp Ala Arg Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Arg Met Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Gln Ala His Tyr Tyr Arg Leu
65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 286

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 286

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Ala Arg His Asp Ala Arg Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Arg Met Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Gln Ala His Tyr Tyr Arg Leu
65 70 75 80
Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 287
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_F05 full length
<400> 287

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

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

Leu Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95
His His His His His His
100

<210> 288
<211> 82
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 core
<400> 288

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Gly Ile Thr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly

20 25 30

Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Asp Pro Ser Ala Thr

35 40 45

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

50 55 60

Pro Tyr Gly Ser Gln Tyr Tyr Pro Gly Tyr His Ile Ser Ile Asn Tyr

65 70 75 80

Arg Thr

<210> 289

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 BC loop

<400> 289

His Ser Pro Thr Ser Gly Ile Thr

1 5

<210> 290

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 DE loop

<400> 290

Pro Tyr Asp Pro Ser

1 5

<210> 291

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 FG loop

<400> 291

Pro Tyr Gly Ser Gln Tyr Tyr Pro Gly Tyr His

1 5 10

<210> 292

<211> 91

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 w/ N leader

<400> 292

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Pro Thr Ser Gly Ile Thr Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Gly Tyr His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 293

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 w/ N leader + his tag

<400> 293

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Pro Thr Ser Gly Ile Thr Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

Thr Val Pro Tyr Asp Pro Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly
50 55 60
Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Pro Tyr Gly Ser Gln Tyr Tyr
65 70 75 80

Pro Gly Tyr His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His
85 90 95
His

<210> 294
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 w/ N leader and C tail
<400> 294
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Pro Thr Ser Gly Ile Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Gln

<210> 295
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 295

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

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

<210> 296

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 296

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

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

65 70 75 80

Pro Gly Tyr His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 297

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 297

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Pro Thr Ser Gly Ile Thr Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Gly Tyr His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His

85 90 95

His His His

<210> 298

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_G07 full length

<400> 298

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Pro Thr Ser Gly Ile Thr

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Pro Gly Tyr His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys

85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 299

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H03 core

<400> 299

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr

1 5 10 15

His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu

50 55 60

Gln Ala His Ile Asp Arg Thr Thr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 300

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H03 BC loop

<400> 300

Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln

1 5

<210> 301

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H03 DE loop

<400> 301

Pro Asp Ser Ser

1

<210> 302

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H03 FG loop

<400> 302

Leu Glu Gln Ala His Ile Asp Arg Thr Thr

1 5 10

<210> 303

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic: ATI_1421_H03 w/ N leader

<400> 303

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Gln Ala His Ile Asp Arg Thr

65 70 75 80

Thr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 304

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H03 w/ N leader + his tag

<400> 304

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Gln Ala His Ile Asp Arg Thr

65 70 75 80

Thr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 305

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H03 w/ N leader and C tail

<400> 305

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg
20 25 30

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

<210> 306
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1421_H03 w/ N leader and C tail + his tag
<400> 306
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

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

<210> 307
<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: ATI_1421_H03 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 307

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Ser Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Gln Ala His Ile Asp Arg Thr
65 70 75 80

Thr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 308

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H03 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 308

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Ser Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Gln Ala His Ile Asp Arg Thr

65 70 75 80

Thr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 309

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H03 full length

<400> 309

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Gln Ala His Ile Asp Arg

65 70 75 80

Thr Thr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 310

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 core

<400> 310

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln

50 55 60

Asn Ala His His Glu Arg Leu Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 311

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 BC loop

<400> 311

Thr Ser Val Leu Leu Lys Asp

1 5

<210

> 312

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 DE loop

<400> 312

Pro Asp Gln His

1

<210> 313

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 FG loop

<400> 313

Leu Gln Asn Ala His His Glu Arg Leu Tyr

1 5 10

<210> 314

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 w/ N leader

<400> 314

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ser Val Leu Leu Lys Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Gln His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Asn Ala His His Glu Arg Leu

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 315

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 w/ N leader + his tag

<400> 315

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ser Val Leu Leu Lys Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Gln His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Asn Ala His His Glu Arg Leu

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 316

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 w/ N leader and C tail

<400> 316

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ser Val Leu Leu Lys Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Gln His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Asn Ala His His Glu Arg Leu

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 317

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 317

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ser Val Leu Leu Lys Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Gln His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Asn Ala His His Glu Arg Leu

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 318

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 318

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ser Val Leu Leu Lys Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Gln His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Asn Ala His His Glu Arg Leu

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 319

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 319

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ser Val Leu Leu Lys Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Asn Ala His His Glu Arg Leu
65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 320

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1421_H05 full length

<400> 320

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ser Val Leu Leu Lys Asp Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Asp Gln His Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Gln Asn Ala His His Glu Arg
65 70 75 80

Leu Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 321

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_E06 core

<400> 321

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro

1 5 10 15

Ser Tyr Tyr Ile Thr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Phe Asn

50 55 60

Gly Ser Ser Tyr Tyr Thr Phe Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 322

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_E06 BC loop

<400> 322

Leu Pro Ser Tyr Tyr Ile Thr

1 5

<210> 323

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: ATI_1422_E06 DE loop

<400> 323

Ser Lys Asp Leu

1

<210> 324

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_E06 FG loop

<400> 324

Phe Asn Gly Ser Ser Tyr Tyr Thr Phe Gly

1 5 10

<210> 325

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_E06 w/ N leader

<400> 325

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Ser Tyr Tyr Ile Thr Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 326

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_E06 w/ N leader + his tag

<400> 326

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Ser Tyr Tyr Ile Thr Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Ser Lys Asp Leu Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Phe Asn Gly Ser Ser Tyr Tyr Thr Phe
65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
85 90 95

His His His His His
100

<210> 327

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_E06 w/ N leader and C tail

<400> 327

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Ser Tyr Tyr Ile Thr Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Ser Lys Asp Leu Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Phe Asn Gly Ser Ser Tyr Tyr Thr Phe
65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 328

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: ATI_1422_E06 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 328

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Ser Tyr Tyr Ile Thr Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 329

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_E06 w/ N leader and modified C-terminus

including PC

<400> 329

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Ser Tyr Tyr Ile Thr Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 330

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_E06 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 330

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Ser Tyr Tyr Ile Thr Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 331

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_E06 full length

<400> 331

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

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

<210> 332

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04 core

<400> 332

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

50 55 60
Glu Gly Ile Met Phe Tyr Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
65 70 75

<210> 333

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04 BC loop

<400> 333

Ser Ile Pro Ser Tyr Phe Ile Ser

1 5

<210> 334

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04 DE loop

<400> 334

Tyr Lys Asn Tyr

1

<210> 335

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04 FG loop

<400> 335

Ser Glu Gly Ile Met Phe Tyr Asn

1 5

<210> 336

<211> 87

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04w/ N leader

<400> 336

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ile Pro Ser Tyr Phe Ile Ser Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 337

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04w/ N leader + his tag

<400> 337

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ile Pro Ser Tyr Phe Ile Ser Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 338

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04 w/ N leader and C tail

<400> 338

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

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ser Glu Gly Ile Met Phe Tyr Asn
65 70 75 80
Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90

<210> 339
<211> 100
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04 w/ N leader and C tail + his tag
<400> 339
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His
85 90 95

His His His His

100

<210> 340

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 340

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ile Pro Ser Tyr Phe Ile Ser Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85

<210> 341

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 341

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ile Pro Ser Tyr Phe Ile Ser Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 342

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F04 full length

<400> 342

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ile Pro Ser Tyr Phe Ile Ser

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 343

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 core

<400> 343

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr

1 5 10 15

Pro Arg Gly Pro Tyr Val Phe Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly

20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Tyr Pro Gly Gln Ala Thr

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ser Gly Tyr Val Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 344

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 BC loop

<400> 344

Pro Tyr Pro Arg Gly Pro Tyr Val Phe

1 5

<210> 345

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 DE loop

<400> 345

Tyr Pro Gly Gln

1

<210> 346

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 FG loop

<400> 346

Tyr Thr Ser Gly Tyr Val

1 5

<210> 347

<211> 86

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 w/ N leader

<400> 347

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Arg Gly Pro Tyr Val Phe

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 348

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 w/ N leader + his tag

<400> 348

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Arg Gly Pro Tyr Val Phe

20 25 30

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

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Tyr Thr Ser Gly Tyr Val Ile
65 70 75 80
Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His
85 90 95
His His His

<210> 349
<211> 93
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 w/ N leader and C tail
<400> 349
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90
<210> 350
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 350

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

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

His His His

<210> 351

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 351

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

35 40 45
Phe Thr Val Tyr Pro Gly Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly
50 55 60
Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Tyr Thr Ser Gly Tyr Val Ile

65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85

<210> 352

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 352

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Arg Gly Pro Tyr Val Phe

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90

<210> 353

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_F05 full length

<400> 353

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Tyr Pro Arg Gly Pro Tyr Val

20 25 30

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

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His
85 90 95
His His His His
100

<210> 354
<211> 80
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 core
<400> 354
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu
1 5 10 15
Pro Ser Tyr Tyr Val Gln Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly
20 25 30

Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Lys Ser Tyr Asn Ala Thr Ile
35 40 45
Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Arg
50 55 60
Met Gly Val Tyr Tyr Leu Ser Tyr Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
65 70 75 80
<210> 355
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 BC loop
<400
> 355

Tyr Leu Pro Ser Tyr Tyr Val Gln

1 5

<210> 356

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 DE loop

<400> 356

Lys Ser Tyr Asn

1

<210> 357

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 FG loop

<400> 357

Arg Met Gly Val Tyr Tyr Leu Ser Tyr Ser

1 5 10

<210> 358

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 w/ N leader

<400> 358

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu Pro Ser Tyr Tyr Val Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 359

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 w/ N leader + his tag

<400> 359

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu Pro Ser Tyr Tyr Val Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90 95

<210> 360

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 w/ N leader and C tail

<400> 360

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu Pro Ser Tyr Tyr Val Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 361

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 361

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu Pro Ser Tyr Tyr Val Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 362

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 w/ N leader and modified C-terminus

including PC

<400> 362

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu Pro Ser Tyr Tyr Val Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 363

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 363

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu Pro Ser Tyr Tyr Val Gln Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His

85 90 95

His

<210> 364

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H04 full length

<400> 364

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu Pro Ser Tyr Tyr Val Gln

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Tyr Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser

85 90 95

Gln His His His His His His

100

<210> 365

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 core

<400> 365

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

1 5 10 15

Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly

20 25 30

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

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 BC loop
<400> 366
Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe

1 5

<210> 367
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 DE loop
<400> 367
Val Ala Gly Met
1

<210> 368
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 FG loop
<400> 368
Thr Ser Asp Val Tyr Phe Tyr Ser
1 5

<210> 369
<211> 87

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 w/ N leader

<400>

369

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Val Ala Gly Met Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Ser Asp Val Tyr Phe Tyr Ser
65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 370

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 w/ N leader + his tag

<400> 370

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Val Ala Gly Met Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Ser Asp Val Tyr Phe Tyr Ser
65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 371

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 w/ N leader and C tail

<400> 371

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Ser Asp Val Tyr Phe Tyr Ser

65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90

<210> 372

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 372

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Ser Asp Val Tyr Phe Tyr Ser
65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His
85 90 95

His His His His
100

<210> 373

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 373

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Val Ala Gly Met Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Ser Asp Val Tyr Phe Tyr Ser
65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85

<210> 374

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_H05 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 374

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Val Ala Gly Met Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Ser Asp Val Tyr Phe Tyr Ser
65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 375

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: full length

<400> 375

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Gly Gln Leu Ser Pro Ser Phe
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Ser Asp Val Tyr Phe Tyr
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
85 90 95

His His His His His

100

<210

> 376

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 core

<400> 376

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala

1 5 10 15

Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly

20 25 30

Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Thr Gly Ser Gly Tyr Ala Thr

35 40 45

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

50 55 60

Thr Tyr Cys Ala Ser Val Ala Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr

65 70 75 80

Arg Thr

<210> 377

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 BC loop

<400> 377

Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile

1 5

<210> 378

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 DE loop

<400> 378

Thr Gly Ser Gly Tyr

1 5

<210> 379

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 FG loop

<400> 379

Thr Tyr Cys Ala Ser Val Ala Ser Tyr Ala Phe

1 5 10

<210> 380

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 w/ N leader

<400> 380

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Tyr Cys Ala Ser Val Ala

65 70 75 80

Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 381

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 w/ N leader + his tag

<400> 381

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Tyr Cys Ala Ser Val Ala
65 70 75 80

Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His
85 90 95

His

<210> 382

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 w/ N leader and C tail

<400> 382

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Tyr Cys Ala Ser Val Ala

65 70 75 80

Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro

85 90 95

Ser Gln

<210> 383

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 383

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Tyr Cys Ala Ser Val Ala

65 70 75 80

Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro

85 90 95

Ser Gln His His His His His His

100

<210> 384

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 384

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Tyr Cys Ala Ser Val Ala

65 70 75 80

Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 385

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 385

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Tyr Cys Ala Ser Val Ala

65 70 75 80

Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His

85 90 95

His His His

<210> 386

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1422_G05 full length

<400> 386

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys

85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 387

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 core

<400> 387

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala

1 5 10 15

Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly

20 25 30

Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Ala Tyr Ala Thr

35 40 45

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

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 BC loop
<400> 388
Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile
1 5
<210> 389
<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 DE loop
<400> 389
Pro Gly Ser Ala Tyr
1 5
<210> 390
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 FG loop
<400> 390
Ser Ser Gly Ala Ser Ile Ala Ala Tyr Ala Phe
1 5 10
<210> 391
<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 w/ N leader

<400> 391

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 392

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 w/ N leader + his tag

<400> 392

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His
85 90 95

His

<210> 393
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 w/ N leader and C tail
<400> 393
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

<210> 394
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 394
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

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

<210> 395
<211> 93
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 w/ N leader and modified C-terminus including PC
<400> 395
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro

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

65 70 75 80
Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 396

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 396

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

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

Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His
85 90 95

His His His

<210> 397

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_C02 full length

<400> 397

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Ile
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

<210> 398
<211> 82
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 core
<400> 398
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala
1 5 10 15
Pro Tyr Tyr Ser Val Lys Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly
20 25 30
Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Ala Gly Ala Asp Tyr Ala Thr
35 40 45

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

<210> 399
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 BC loop
<400> 399
Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Lys

1 5

<210> 400

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 DE loop

<400> 400

Ala Gly Ala Asp Tyr

1 5

<210> 401

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 FG loop

<400> 401

Thr Tyr Gly Ala Ser Ile Ala Ser Tyr Ala Phe

1 5 10

<210> 402

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 w/ N leader

<400> 402

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Lys Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 403

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 w/ N leader + his tag

<400> 403

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Lys Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His

85 90 95

His

<210> 404

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 w/ N leader and C tail

<400> 404

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Lys Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

<210> 405
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 405
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Lys Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45
Thr Val Ala Gly Ala Asp Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly
50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Tyr Gly Ala Ser Ile Ala
65 70 75 80
Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro
85 90 95
Ser Gln His His His His His His
100
<210> 406
<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 406

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Lys Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 407

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 407

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Lys Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Tyr Gly Ala Ser Ile Ala
65 70 75 80
Ser Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His

85 90 95
His His His

<210> 408
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_E01 full length
<400> 408
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ser Val Lys
20 25 30
Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

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

85 90 95
Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 409
<211> 82
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 core
<400> 409

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

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

<210> 410
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 BC loop
<400> 410
Ile Ala Pro Tyr Tyr Ala Val Met
1 5
<210> 411
<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 DE loop
<400> 411
Pro Gly Gly Gly Tyr
1 5
<210> 412
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 FG loop

<400> 412

Thr Gly Gly Ala Ser Ile Ala Ala Tyr Ala Phe

1 5 10

<210> 413

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 w/ N leader

<400> 413

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ala Val Met Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 414

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 w/ N leader + his tag

<400> 414

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ala Val Met Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His

85 90 95

His

<210> 415

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 w/ N leader and C tail

<400> 415

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ala Val Met Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro

85 90 95

Ser Gln

<210> 416

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 416

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

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

<210> 417

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 417

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

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

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

65 70 75 80

Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 418

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 418

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ala Val Met Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His

85 90 95

His His His

<210> 419

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1760_F01 full length

<400> 419

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Tyr Tyr Ala Val Met

20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Ala Tyr Ala Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys

85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His

100 105

<210> 420

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 core

<400> 420

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr

1 5 10 15

Pro Ser Tyr His Leu Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75

<210> 421

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 BC loop

<400> 421

Ser Tyr Pro Ser Tyr His Leu

1 5

<210> 422

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: ATI_1494_D03 DE loop

<400> 422

His Ile Asp Tyr

1

<210> 423

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 FG loop

<400> 423

Gln Ser Pro Pro Tyr Asp Ile Tyr Tyr Glu

1 5 10

<210> 424

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 w/ N leader

<400> 424

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Pro Ser Tyr His Leu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val His Ile Asp Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Gln Ser Pro Pro Tyr Asp Ile Tyr Tyr

65 70 75 80

Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 425

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 w/ N leader + his tag

<400> 425

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Pro Ser Tyr His Leu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val His Ile Asp Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Gln Ser Pro Pro Tyr Asp Ile Tyr Tyr

65 70 75 80

Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 426

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 w/ N leader and C tail

<400> 426

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Pro Ser Tyr His Leu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val His Ile Asp Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Gln Ser Pro Pro Tyr Asp Ile Tyr Tyr

65 70 75 80

Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 427

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 427

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Pro Ser Tyr His Leu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val His Ile Asp Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Gln Ser Pro Pro Tyr Asp Ile Tyr Tyr

65 70 75 80

Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 428

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 428

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Pro Ser Tyr His Leu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val His Ile Asp Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Gln Ser Pro Pro Tyr Asp Ile Tyr Tyr
65 70 75 80

Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 429

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 429

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Pro Ser Tyr His Leu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val His Ile Asp Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Gln Ser Pro Pro Tyr Asp Ile Tyr Tyr
65 70 75 80
Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 430
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1494_D03 full length
<400> 430
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Pro Ser Tyr His Leu Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val His Ile Asp Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60
Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Gln Ser Pro Pro Tyr Asp Ile Tyr
65 70 75 80
Tyr Glu Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95
His His His His His His
100
<210> 431
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 core
<400> 431
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Glu
1 5 10 15

Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala

50 55 60

Asn Ala His Tyr Met Arg Val Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 432

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 BC loop

<400> 432

Met Glu Ser Ser Ser Asn Ser

1 5

<210> 433

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 DE loop

<400> 433

Pro Asp Gln Leu

1

<210> 434

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 FG loop

<400> 434

Leu Ala Asn Ala His Tyr Met Arg Val Gly

1 5 10

<210> 435

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 w/ N leader

<400> 435

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Glu Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Arg

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

<210> 436

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 w/ N leader + his tag

<400> 436

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

Val Pro Asp Gln Leu Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60
Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Asn Ala His Tyr Met Arg Val

65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 437

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 w/ N leader and C tail

<400

> 437

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Glu Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Asn Ala His Tyr Met Arg Val

65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 438

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 438

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Glu Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Asn Ala His Tyr Met Arg Val

65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 439

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 439

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Glu Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Asn Ala His Tyr Met Arg Val

65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 440

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 440

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Glu Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Leu Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Asn Ala His Tyr Met Arg Val
65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 441

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1494_D04 full length

<400> 441

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Asp Gln Leu Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Asn Ala His Tyr Met Arg
65 70 75 80

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

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 442

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 core

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 442

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser

1 5 10 15

Val Gln Thr Tyr Xaa Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu

50 55 60

Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 443

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 BC loop

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 443

Ile Ser Val Gln Thr Tyr Xaa

1 5

<210> 444

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 DE loop

<400> 444

Pro Asp Gln Ser

1

<210> 445

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 FG loop

<400> 445

Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln Asn

1 5 10

<210> 446

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 w/ N leader

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 446

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Xaa Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80
Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 447
<211> 94
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 w/ N leader + his tag
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 447
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 448
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 w/ N leader and C tail
<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 448

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Xaa Tyr Arg

20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 449

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 w/ N leader and C tail + his tag

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 449

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Xaa Tyr Arg

20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

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

85 90 95
His His His His His
100

<210> 450
<211> 90
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 w/ N leader and modified C-terminus including PC
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 450
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 451
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 451

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Xaa Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 452

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_A08 full length

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 452

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ser Val Gln Thr Tyr Xaa Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg

65 70 75 80

Gln Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 453

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 core

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 453

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr

1 5 10 15

His Tyr Asp Xaa Gln Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Ala His His Lys Arg Asp Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 454

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 BC loop

<220><221

> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 454

Val Tyr His Tyr Asp Xaa Gln

1 5

<210> 455

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 DE loop

<400> 455

Pro Asp Gln Lys

1

<210> 456

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 FG loop

<400> 456

Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp Ser

1 5 10

<210> 457

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 w/ N leader

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 457

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Xaa Gln Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr

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

<210> 458
<211> 94
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 w/ N leader + his tag

<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 458
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Xaa Gln Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Lys Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60
Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp
65 70 75 80
Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90
<210> 459

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 w/ N leader and C tail

<220

><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 459

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 460

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 w/ N leader and C tail + his tag

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223

> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 460

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 461

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 w/ N leader and modified C-terminus

including PC

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 461

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 462

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 462

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Xaa Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Lys Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 463

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_B10 full length

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 463

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

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

<210> 464
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 core
<400> 464
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Met
1 5 10 15
His Thr Asp Pro Asp Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
20 25 30
Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Asp Gln Glu Ala Thr Ile Ser
35 40 45
Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Gln

50 55 60
Thr Ala His Tyr Tyr Arg Ile Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
65 70 75
<210> 465
<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 BC loop

<400> 465

Arg Met His Thr Asp Pro Asp

1 5

<210> 466

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 DE loop

<400> 466

Pro Asp Gln Glu

1

<210> 467

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 FG loop

<400> 467

Ile Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Ile Asn

1 5 10

<210> 468

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 w/ N leader

<400> 468

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Met His Thr Asp Pro Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Ile

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 469

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 w/ N leader + his tag

<400> 469

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Met His Thr Asp Pro Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Ile

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 470

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 w/ N leader and C tail

<400

> 470

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Met His Thr Asp Pro Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Ile

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 471

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 471

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Met His Thr Asp Pro Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Ile

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 472

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 472

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Met His Thr Asp Pro Asp Tyr Arg

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

<210> 473

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 473

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

35 40 45
Val Pro Asp Gln Glu Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg Ile

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 474

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_C07 full length

<400> 474

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Met His Thr Asp Pro Asp Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Gln Thr Ala His Tyr Tyr Arg

65 70 75 80

Ile Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 475

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 core

<400> 475

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Pro

50 55 60

Tyr Ile His Met Lys Gln Arg Val Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 476

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 BC loop

<400> 476

Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln

1 5

<210> 477

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 DE loop

<400> 477

Pro Asp Val Gln

1

<210> 478

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 FG loop

<400> 478

Leu Pro Tyr Ile His Met Lys Gln Arg Val

1 5 10

<210> 479

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 w/ N leader

<400> 479

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Val Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Pro Tyr Ile His Met Lys Gln Arg
65 70 75 80

Val Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 480

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 w/ N leader + his tag

<400> 480

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Val Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Pro Tyr Ile His Met Lys Gln Arg
65 70 75 80
Val Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 481
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 w/ N leader and C tail
<400> 481
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Val Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95

<210> 482
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 w/ N leader and C tail + his tag
<400> 482
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg
20 25 30

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

His His His His His
100

<210> 483
<211> 90
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 w/ N leader and modified C-terminus including PC
<400> 483
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45
Val Pro Asp Val Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60
Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Pro Tyr Ile His Met Lys Gln Arg
65 70 75 80
Val Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90
<210> 484
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 484

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Val Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Pro Tyr Ile His Met Lys Gln Arg
65 70 75 80

Val Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 485

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D07 full length

<400> 485

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asn Leu Ala Ser Tyr Gln Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Asp Val Gln Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Pro Tyr Ile His Met Lys Gln
65 70 75 80

Arg Val Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95
His His His His His His
100

<210> 486
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 core
<400> 486
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Arg
1 5 10 15
Tyr Tyr Asp Ala Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
20 25 30

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

<210> 487
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 BC loop
<400> 487

Met Arg Tyr Tyr Asp Ala Tyr
1 5

<210> 488
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 DE loop

<400> 488

Pro Asp Gln Ser

1

<210> 489

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 FG loop

<400> 489

Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln Asn

1 5 10

<210> 490

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 w/ N leader

<400> 490

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Arg Tyr Tyr Asp Ala Tyr Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 491

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 w/ N leader + his tag

<400> 491

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Arg Tyr Tyr Asp Ala Tyr Tyr Arg

20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 492

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 w/ N leader and C tail

<400> 492

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Arg Tyr Tyr Asp Ala Tyr Tyr Arg
20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Gln Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln
65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 493

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 493

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

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

<210> 494

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 w/ N leader and modified C-terminus

including PC

<400> 494

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 495

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 495

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Arg Tyr Tyr Asp Ala Tyr Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Lys Ala His Tyr Tyr Arg Gln

65 70 75 80

Asn Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 496

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_D08 full length

<400> 496

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

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

His His His His His His
100

<210> 497
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 core
<400> 497
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His His
1 5 10 15
Tyr Gln His Tyr Glu Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
20 25 30
Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Asp Met Gly Ala Thr Ile Ser
35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu
50 55 60
Glu Ala His Ser Asp Arg Ser Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
65 70 75
<210> 498
<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 BC loop

<400> 498

His His Tyr Gln His Tyr Glu

1 5

<210> 499

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: ATI_1523_E08 DE loop

<400> 499

Pro Asp Met Gly

1

<210> 500

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 FG loop

<400> 500

Leu Glu Glu Ala His Ser Asp Arg Ser Ser

1 5 10

<210> 501

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 w/ N leader

<400> 501

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His His Tyr Gln His Tyr Glu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Ser Asp Arg Ser

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 502

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 w/ N leader + his tag

<400> 502

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His His Tyr Gln His Tyr Glu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Ser Asp Arg Ser

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 503

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 w/ N leader and C tail

<400> 503

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His His Tyr Gln His Tyr Glu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Ser Asp Arg Ser

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 504

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 504

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His His Tyr Gln His Tyr Glu Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Ser Asp Arg Ser

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 505

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 505

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His His Tyr Gln His Tyr Glu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Met Gly Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Ser Asp Arg Ser
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 506

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 506

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His His Tyr Gln His Tyr Glu Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Ser Asp Arg Ser

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 507

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_E08 full length

<400> 507

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

1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His His Tyr Gln His Tyr Glu Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Glu Glu Ala His Ser Asp Arg

65 70 75 80

Ser Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 508

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 core

<400> 508

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Lys

1 5 10 15

Pro Ser Thr Ile Val Thr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

His Gly Val Arg Phe Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 509

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 BC loop

<400> 509

Tyr Lys Pro Ser Thr Ile Val Thr

1 5

<210> 510

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 DE loop

<400> 510

Tyr Gly Tyr Asn

1

<210> 511

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 FG loop

<400> 511

Val His Gly Val Arg Phe

1 5

<210> 512

<211> 85

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 w/ N leader

<400> 512

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Lys Pro Ser Thr Ile Val Thr Tyr
20 25 30

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

<210> 513

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: ATI_1523_F01 w/ N leader + his tag

<400> 513

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

50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val His Gly Val Arg Phe Ile Ser
65 70 75 80
Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 514
<211> 92
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 w/ N leader and C tail
<400> 514
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90

<210> 515
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 w/ N leader and C tail + his tag
<400> 515
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Lys Pro Ser Thr Ile Val Thr Tyr
20 25 30

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

His His

<210> 516
<211> 87
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 w/ N leader and modified C-terminus including PC
<400> 516
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Lys Pro Ser Thr Ile Val Thr Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

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

<210> 517
<211> 93
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 517

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Lys Pro Ser Thr Ile Val Thr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val His Gly Val Arg Phe Ile Ser
65 70 75 80

Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90

<210> 518

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F01 full length

<400> 518

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Lys Pro Ser Thr Ile Val Thr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val His Gly Val Arg Phe Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His

85 90 95

His His His

<210> 519

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 core

<400> 519

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Gly Ile Val Tyr Tyr Gln Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 520

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 BC loop

<400> 520

Gly Gly Ser Leu Ser Pro Thr Phe

1 5

<210

> 521

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 DE loop

<400> 521

Thr Tyr Gln Gly

1

<210> 522

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 FG loop

<400> 522

Thr Glu Gly Ile Val Tyr Tyr Gln

1 5

<210> 523

<211> 87

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 w/ N leader

<400> 523

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly Gly Ser Leu Ser Pro Thr Phe Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 524

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 w/ N leader + his tag

<400> 524

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly Gly Ser Leu Ser Pro Thr Phe Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

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

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210>

525

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 w/ N leader and C tail

<400> 525

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly Gly Ser Leu Ser Pro Thr Phe Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

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

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90

<210> 526

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 526

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

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Thr Glu Gly Ile Val Tyr Tyr Gln
65 70 75 80
Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His
85 90 95
His His His His
100

<210> 527

<211> 89

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 527

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

1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly Gly Ser Leu Ser Pro Thr Phe Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85

<210> 528

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 528

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly Gly Ser Leu Ser Pro Thr Phe Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 529

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F04 full length

<400> 529

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

<210> 530

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 core

<400> 530

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

<210> 531

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 BC loop

<400> 531

Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln

1 5

<210> 532

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: ATI_1523_F08 DE loop

<400> 532

Pro Asp Gln Lys

1

<210> 533

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 FG loop

<400> 533

Leu Pro Arg Ala His Met Asp Arg Ser His

1 5 10

<210> 534

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 w/ N leader

<400> 534

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 535
<211> 94
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 w/ N leader + his tag
<400> 535
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr

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

<210> 536
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 w/ N leader and C tail
<400> 536

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Pro Arg Ala His Met Asp Arg Ser

65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

85 90 95

<210> 537

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 537

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Pro Arg Ala His Met Asp Arg Ser

65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 538

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 538

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Lys Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Pro Arg Ala His Met Asp Arg Ser
65 70 75 80

His Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys
85 90

<210> 539

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 539

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

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

<210> 540
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_F08 full length
<400> 540
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Gln Tyr
20 25 30
Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

<210> 541
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 core
<400> 541

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile

1 5 10 15

Lys Ser Tyr His Lys Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Arg Ser Tyr Ala Ala Thr Ile Ser

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Met

50 55 60

Glu Glu Thr His Leu Ala Tyr Ala Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 542

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 BC loop

<400> 542

Arg Ile Lys Ser Tyr His Lys

1 5

<210> 543

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 DE loop

<400> 543

Arg Ser Tyr Ala

1

<210> 544

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 FG loop

<400> 544

Ile Met Glu Glu Thr His Leu Ala Tyr Ala

1 5 10

<210> 545

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 w/ N leader

<400> 545

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr His Lys Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Arg Ser Tyr Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Met Glu Glu Thr His Leu Ala Tyr
65 70 75 80

Ala Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 546

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 w/ N leader + his tag

<400> 546

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr His Lys Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Arg Ser Tyr Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Met Glu Glu Thr His Leu Ala Tyr

65 70 75 80

Ala Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His

85 90

<210> 547

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 w/ N leader and C tail

<400

> 547

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr His Lys Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Arg Ser Tyr Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Met Glu Glu Thr His Leu Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

<210> 548

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 548

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr His Lys Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Arg Ser Tyr Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Met Glu Glu Thr His Leu Ala Tyr

65 70 75 80

Ala Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His

85 90 95

His His His His His

100

<210> 549

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 549

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr His Lys Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Arg Ser Tyr Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Met Glu Glu Thr His Leu Ala Tyr

65 70 75 80

Ala Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 550

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 w/ N leader and modified C-terminus including PC + his tag

<400> 550

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr His Lys Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Arg Ser Tyr Ala Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Met Glu Glu Thr His Leu Ala Tyr
65 70 75 80

Ala Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His
85 90 95

<210> 551

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G06 full length

<400> 551

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ile Lys Ser Tyr His Lys Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Met Glu Glu Thr His Leu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

His His His His His His

100

<210> 552

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 core

<400> 552

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr

1 5 10 15

Pro Gln Ala Asp Asp Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala

50 55 60

Glu Ala His Leu Val Arg Ile Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 553

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 BC loop

<400> 553

Val Tyr Pro Gln Ala Asp Asp

1 5

<210> 554

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 DE loop

<400> 554

Pro Asp Gln Asn

1

<210> 555

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 FG loop

<400> 555

Leu Ala Glu Ala His Leu Val Arg Ile Tyr

1 5 10

<210> 556

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 w/ N leader

<400> 556

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr Pro Gln Ala Asp Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Gln Asn Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Leu Val Arg Ile

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85

<210> 557

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 w/ N leader + his tag

<400> 557

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr Pro Gln Ala Asp Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Asn Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Leu Val Arg Ile
65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr His His His His His His
85 90

<210> 558

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 w/ N leader and C tail

<400> 558

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr Pro Gln Ala Asp Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Asn Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Leu Val Arg Ile
65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95

<210> 559

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 w/ N leader and C tail + his tag

<400> 559

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr Pro Gln Ala Asp Asp Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Asn Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Leu Val Arg Ile
65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
85 90 95

His His His His His
100

<210> 560

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<400> 560

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr Pro Gln Ala Asp Asp Tyr Arg
20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Gln Asn Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Leu Val Arg Ile

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 561

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<400> 561

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr Pro Gln Ala Asp Asp Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Val Pro Asp Gln Asn Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Leu Val Arg Ile

65 70 75 80

Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 562

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_G07 full length

<400> 562

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr Pro Gln Ala Asp Asp Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Asp Gln Asn Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
50 55 60

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ala Glu Ala His Leu Val Arg
65 70 75 80

Ile Tyr Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
85 90 95

His His His His His His
100

<210> 563

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 core

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 563

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr
1 5 10 15

His Tyr Asp Ala Xaa Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
20 25 30

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Asp Gln Lys Ala Thr Ile Ser
35 40 45

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

Glu Ala His His Lys Arg Asp Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

65 70 75

<210> 564

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 BC loop

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 564

Val Tyr His Tyr Asp Ala Xaa

1 5

<210> 565

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 DE loop

<400> 565

Pro Asp Gln Lys

1

<210> 566

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 FG loop

<400> 566

Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp Ser

1 5 10

<210> 567

<211> 88

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 w/ N leader

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 567

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Xaa Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Lys Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 568

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 w/ N leader + his tag

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 568

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Xaa Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

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

<210> 569
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 w/ N leader and C tail
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 569
Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15
Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Xaa Tyr Arg
20 25 30
Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

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

<210> 570
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 w/ N leader and C tail + his tag

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 570

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Xaa Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Lys Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
85 90 95

His His His His His
100

<210> 571

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: ATI_1523_H07 w/ N leader and modified C-terminus including PC

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 571

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Xaa Tyr Arg
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys

85 90

<210> 572

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 w/ N leader and modified C-terminus

including PC + his tag

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 572

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

1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Xaa Tyr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Cys His His His His His His

85 90 95

<210> 573

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI_1523_H07 full length

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 573

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

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Tyr His Tyr Asp Ala Xaa Tyr Arg
20 25 30

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
35 40 45

Val Pro Asp Gln Lys Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Leu Ser Glu Ala His His Lys Arg Asp
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
85 90 95

His His His His His
100

<210> 574

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: N-terminal leader

<400> 574

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
1 5 10

<210> 575

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: N-terminal leader

<400> 575

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu

1 5

<210> 576

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: N-terminal leader

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa may or may not be present; if one is present, Xaa is Met or

Gly; if two are present, Xaa is Met-Gly

<400> 576

Xaa Xaa Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu

1 5

<210> 577

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: N-terminal leader

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa may or may not be present; if one is present, Xaa is Met or

Gly; if two are present, Xaa is Met-Gly

<400> 577

Xaa Xaa Asp Val Pro Arg Asp Leu

1 5

<210> 578

<

211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: N-terminal leader

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa may or may not be present; if one is present, Xaa is Met or Gly; if two are present, Xaa is Met-Gly

<400> 578

Xaa Xaa Val Pro Arg Asp Leu
1 5

<210> 579

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: N-terminal leader

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa may or may not be present; if one is present, Xaa is Met or Gly; if two are present, Xaa is Met-Gly

<400> 579

Xaa Xaa Pro Arg Asp Leu
1 5

<210> 580

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: N-terminal leader

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa may or may not be present; if one is present, Xaa is Met or Gly; if two are present, Xaa is Met-Gly

<400> 580

Xaa Xaa Arg Asp Leu
1 5

<210> 581

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: N-terminal leader

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa may or may not be present; if one is present, Xaa is Met or Gly; if two are present, Xaa is Met-Gly

<400> 581

Xaa Xaa Asp Leu

1

<210> 582

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: N-terminal leader

<400> 582

Met Ala Ser Thr Ser Gly

1 5

<210> 583

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic: N-terminal leader

<400> 583

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly

20

<210> 584

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 584

Glu Ile Glu Lys

1

<210> 585

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 585

Glu Gly Ser Gly Cys

1 5

<210> 586

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 586

Glu Ile Glu Lys Pro Cys Gln

1 5

<210> 587

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 587

Glu Ile Glu Lys Pro Ser Gln

1 5

<210> 588

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 588

Glu Ile Glu Lys Pro

1 5

<210> 589

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 589

Glu Ile Glu Lys Pro Ser

1 5

<210> 590

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 590

Glu Ile Glu Lys Pro Cys

1 5

<210> 591

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 591

Glu Ile Asp Lys

1

<210> 592

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 592

Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln

1 5

<210> 593

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 593

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

1 5

<210> 594

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 594

Glu Ile Glu Pro Lys Ser Ser

1 5

<210> 595

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 595

Glu Ile Asp Lys Pro Cys

1 5

<210> 596

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 596

Glu Ile Asp Lys Pro

1 5

<210> 597

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 597

Glu Ile Asp Lys Pro Ser

1 5

<210

> 598

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 598

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln Leu Glu

1 5

<210> 599

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 599

Glu Ile Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp

1 5 10

<210> 600

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 600

Glu Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 601

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 601

Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln Leu Glu

1 5

<210> 602

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 602

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His

1 5 10

<210> 603

<211> 10

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 603

Gly Ser Gly Cys His His His His His His

1 5 10

<210> 604

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 604

Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His

1 5 10

<210> 605

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 605

Pro Ile Asp Lys

1

<210> 606

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 606

Pro Ile Glu Lys

1

<210> 607

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 607

Pro Ile Asp Lys Pro

1 5

<210> 608

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 608

Pro Ile Glu Lys Pro

1 5

<210> 609

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 609

Pro Ile Asp Lys Pro Ser

1 5

<210> 610

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 610

Pro Ile Glu Lys Pro Ser

1 5

<210> 611

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 611

Pro Ile Asp Lys Pro Cys

1 5

<210> 612

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 612

Pro Ile Glu Lys Pro Cys

1 5

<210> 613

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 613

Pro Ile Asp Lys Pro Ser Gln

1 5

<210> 614

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 614

Pro Ile Glu Lys Pro Ser Gln

1 5

<210> 615

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 615

Pro Ile Asp Lys Pro Cys Gln

1 5

<210> 616

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 616

Pro Ile Glu Lys Pro Cys Gln

1 5

<210> 617

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 617

Pro His His His His His His

1 5

<210> 618

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C-terminal tail

<400> 618

Pro Cys His His His His His His

1 5

<210> 619

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6X-His tag

<400> 619

His His His His His His

1 5

<210> 620

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG1 Fc domain

<400> 620

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 621

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Core hinge region of Fc

<400> 621

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

<210> 622

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary hinge sequence

<400> 622

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

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

20

<210> 623

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary hinge sequence

<400> 623

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

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser

20

<210> 624

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary hinge sequence

<400> 624

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

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser

20

<210> 625

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary hinge sequence

<400> 625

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser

<210> 626

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Exemplary hinge sequence

<400> 626

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

Gly Ser Ser

<210> 627

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc with CH2 and CH3 regions of IgG1 for Adnectin-hinge-Fc construct

<400> 627

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
1 5 10 15

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
20 25 30

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
35 40 45

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
50 55 60

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
65 70 75 80

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
85 90 95

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

100 105 110

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
115 120 125

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
130 135 140

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
145 150 155 160

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
165 170 175

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
180 185 190

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 628

<211> 206

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc with CH2 and CH3 regions of IgG1 for Fc-hinge-Adnectin construct

<400> 628

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

1 5 10 15

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
20 25 30

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
35 40 45

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

180 185 190

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205

<210> 629

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 1

<400> 629

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 630

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 2

<400> 630

Glu Pro Lys Ser Ser Asp

1 5

<210> 631

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 3

<400> 631

Pro Val Gly Val Val

1 5

<210> 632

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 4

<400> 632

Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln

1 5 10 15

Ala Glu Gly Leu Ala

20

<210> 633

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 5

<400> 633

Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu Leu

1 5 10 15

Asp

<210> 634

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 6

<400> 634

Gly Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser

1 5

<210> 635

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 7

<400> 635

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

1 5 10

<210> 636

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 8

<400> 636

Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Glu Gly Glu Leu

1 5 10 15

Glu

<210> 637

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 9

<400> 637

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 638

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 10

<400> 638

Gly Ser Gly Cys

1

<210> 639

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 11

<400> 639

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 640

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 12

<400> 640

Gly Ser Gly Ser

1

<210> 641

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 13

<400> 641

Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser

1 5

<210> 642

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 14

<400> 642

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 643

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 15

<400> 643

Thr Val Ala Ala Pro Ser

1 5

<210> 644

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 16

<400> 644

Lys Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 645

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 17

<400> 645

Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 646

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 18

<400> 646

Lys Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser

1 5

<210> 647

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 19

<400> 647

Lys Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu

1 5 10 15

Leu Asp

<210> 648

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 20

<400> 648

Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser

1 5

<210> 649

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 21

<400> 649

Lys Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 650

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 22

<400> 650

Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 651

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 23

<400> 651

Lys Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 652

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 24

<400> 652

Lys Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu

1 5 10 15

Leu Asp Gly

<210> 653

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 25

<400> 653

Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly

1 5

<210> 654

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 26

<400> 654

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 655

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 27

<400> 655

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 656

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 28

<400> 656

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

1 5 10

<210> 657

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 29

<400> 657

Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 658

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 30

<400> 658

Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly

1 5

<210> 659

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 31

<400> 659

Pro Ser Thr Ser Thr Ser Thr

1 5

<210> 660

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 32

<400> 660

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln

1 5

<210> 661

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 33

<400> 661

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 662

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 34

<400> 662

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 663

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 35

<400> 663

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

1 5 10

<210> 664

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 36

<400> 664

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

1 5 10

<210> 665

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 37

<400> 665

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

1 5 10

<210> 666

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 38

<400> 666

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

1 5 10 15

<210> 667

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 39

<400> 667

Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu

1 5 10 15

<210> 668

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 40

<400> 668

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu

1 5

<210> 669

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 41

<400> 669

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210> 670

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 42

<400> 670

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 671

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 43

<400> 671

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

1 5 10 15

<210> 672

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 44

<400> 672

Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly

1 5

<210> 673

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 45

<400> 673

Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly

1 5 10

<210> 674

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 46

<400> 674

Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5

<210> 675

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 47

<400> 675

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5 10

<210> 676

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 48

<400> 676

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5 10 15

Pro Ala

<210> 677

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 49

<400> 677

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

1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser

20

<210> 678

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Linker 50

<400> 678

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 679

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-968

<400> 679

Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr

1 5 10 15

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ile Ala Pro Phe Tyr Asn Val Ile Tyr Tyr

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ala Ser Tyr Ala Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 680

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-964

<400> 680

Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

His Tyr Tyr Arg Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 681

<211> 92

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-967

<400> 681

Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Phe Tyr Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90

<210> 682

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: A02

<400> 682

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Tyr Asp Gly Pro Ile Asp Arg Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Pro Asp Gln Lys Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

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

His Tyr Asn Arg Glu Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

<210> 683

<211> 92

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: E01

<400> 683

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ala Gln Leu Ser Pro Ser Phe Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Asn Asp Val Met Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Thr His Gly Val
65 70 75 80

Tyr Phe Tyr Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

<210> 684

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-965

<400> 684

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Ala Tyr Asp Ser Val Asp Lys Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Gly Pro Arg His His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr His Thr Glu Pro
65 70 75 80

Gly Tyr His Ala His Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

<210> 685

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: ATI-966

<400> 685

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Arg Phe Ser Ser Ile Met Ala Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Ala Gly Ser Val Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr

85 90