(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0139918
(43) 공개일자 2022년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/715 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/7155 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7030327
(22) 출원일자(국제) 2021년02월03일
심사청구일자 2022년09월01일
(85) 번역문제출일자 2022년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/016361
(87) 국제공개번호 WO 2021/158623
국제공개일자 2021년08월12일
(30) 우선권주장
62/969,432 2020년02월03일 미국(US)
63/041,158 2020년06월19일 미국(US)

(71) 출원인
메디카인 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94025 먼로 파크 아담스 드라이브 1455 스위트 1180
(72) 발명자
다우어 윌리엄 제이
미국 캘리포니아주 94025 먼로 파크 아담스 드라이브 1455 스위트 1180
니델스 마이클 씨
미국 캘리포니아주 94025 먼로 파크 아담스 드라이브 1455 스위트 1180
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

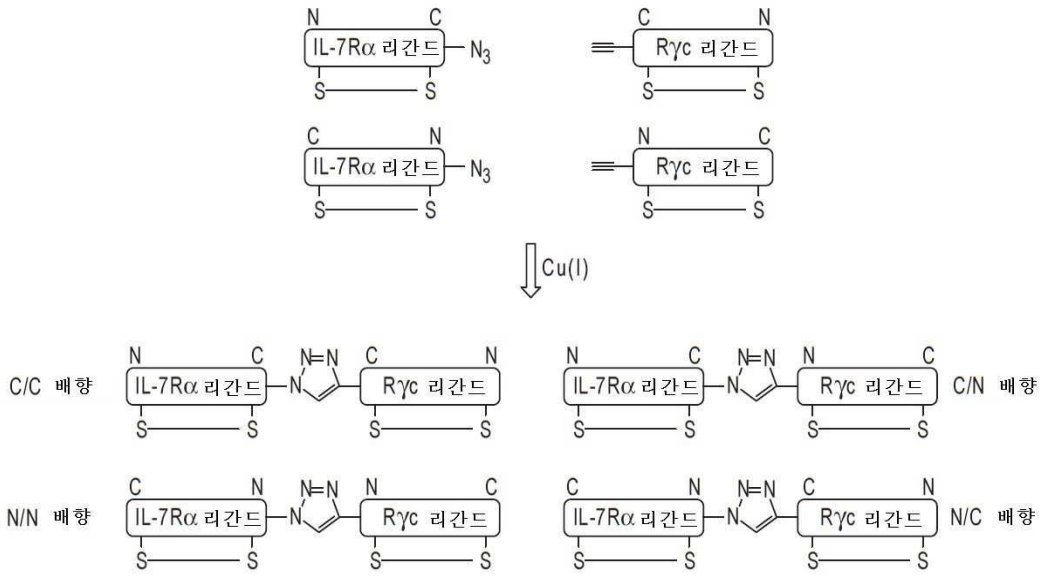
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **IL-7Rαγc 결합 화합물**

(57) 요 약

IL-7Rαγc 결합 화합물, 및 IL-7Rαγc 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다. IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7R 작용제로서 작용할 수 있고, 암, 바이러스 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환을 치료하는 데 유용하다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

바렛 로날드 더블유

미국 캘리포니아주 94025 먼로 파크 아담스 드라이브 1455 스위트 1180

바커 앨리스 브이

미국 캘리포니아주 94025 먼로 파크 아담스 드라이브 1455 스위트 1180

크윌라 스티븐 이

미국 캘리포니아주 94025 먼로 파크 아담스 드라이브 1455 스위트 1180

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) IL-7Rα 리간드로서,

상기 IL-7Rα 리간드가 인간 IL-7Rα 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합하고;

상기 IL-7Rα 리간드가 서열번호 7, 15, 40, 60, 82, 87, 103, 115, 121, 177, 193, 210, 335, 381, 384, 402, 407, 582 및 655 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rα 리간드:

서열번호 7	T C Q H Q D L Q G L L A C I
서열번호 15	D W L C R P G P G L L V C Q W F
서열번호 40	L Y C A E L H G F R V C R L
서열번호 60	N I A C M R F P G G Y V C R N Y
서열번호 82	V C R T T R L D N W W G C R
서열번호 87	H C R L Q K P G F H R S S C
서열번호 103	Y W A C S S G M N L C R W N
서열번호 115	D C Y H W D L E S L L A C L
서열번호 121	H C L H W D I E T L M S C V Y G N F E E
서열번호 177	Y C M H W D L E S L L W C V H R K E L E
서열번호 193	D R M V T G I P W C L L D P G S I Q C A W L
서열번호 210	I P W C T L D P G S V Q C D Y L L K S A K Q
서열번호 335	V P W C V L D P G S I Q C E Y L Q R L H R Q
서열번호 381	R I E C A E L P G G F T C R L R
서열번호 384	R Y E C A D L P G G L H C E F R
서열번호 402	Q C V H W D L D T L F G C I R E Q L E L
서열번호 407	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
서열번호 582	G G R S C L W Q P G A L H C T W W A E E E P V
서열번호 655	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H

(b) Rγc 리간드로서,

상기 Rγc 리간드가 인간 Rγc 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합하고;

상기 Rγc 리간드가 서열번호 950 내지 1028 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, Rγc 리간드:

서열번호 950 I E C D T S Y G V Y I C W Q
서열번호 951 I E C E E W R G V E L C W Q
서열번호 952 P E G R E V V V C R D W Y G V E L C W Q
서열번호 953 I W G R T V V E C Q D W E G V E L C W Q
서열번호 954 L A L R K E V V C Q E Y Y G V E L C W I
서열번호 955 H E A R E V V V C Q D W Y G V E L C W Q
서열번호 956 M V N R E V V V C E D W Y G V E L C W Q
서열번호 957 T A N Q T V V E C Q V W G G V E L C W Q
서열번호 958 V E C Q E W G G V E L C W C
서열번호 959 D V E C V D W G G V E L C W H
서열번호 960 I V C E E W R G V E L C W L
서열번호 961 D F E R S Y V V C Q D W D G V E L C W I
서열번호 962 A H S R Q E V V C E E W Y G V E L C W I
서열번호 963 S A P E R W V E C E D W Q G V E L C W V
서열번호 964 Y S R E L Y V Q C E D W E G V E L C W I
서열번호 965 V V C Q D W E G V E L C W Q
서열번호 966 D V V C Q N W E G V D L C W H
서열번호 967 S A G R Q E V V C Q D W N G V E L C W I
서열번호 968 G Q G R E V V V C H D W Y G V E L C W Q
서열번호 969 D W R R S V V E C Q D W Y G V E L C W Q
서열번호 970 D V V C Q N W D G V D L C W H
서열번호 971 T L G R T V V E C Q D W G G V E L C W Q
서열번호 972 R L L N S V V E C L D W E G V E L C W Q
서열번호 973 I V C E D W R G V E L C W I
서열번호 974 V V C Q E W E G V E L C W C
서열번호 975 G D R P K E V V C E D W K G V E L C W I
서열번호 976 E R P R S F I E C Q E W E G V E L C W L
서열번호 977 E G S T T T I E C E E W A G V E L C W L
서열번호 978 A N Q N T V V E C Q D W H G V E L C W Q
서열번호 979 R S D D E V V V C Q E W E G V E L C W Q
서열번호 980 I E C E E W A G V E L C W L
서열번호 981 T W N M S E L E C Q D W N G V E I C W H
서열번호 982 G N D D S Y I V C E E W K G V E L C W I
서열번호 983 F A H H G V V E C Q E W Y G V E L C W Q
서열번호 984 L N R S V W I E C E E Y E G V E L C W L
서열번호 985 W S K K A E V V C E E W G G V E F C W I
서열번호 986 R S N Q T V V E C Q D W E G V E L C W Q
서열번호 987 V V C Q E W E G V E L C W Y A G E C M Q
서열번호 988 I L C Q E F E G V E L C W L E E S L A E
서열번호 989 K S Q V E C Q D W E G V E L C W V V S E
서열번호 990 K I T V E C Q D W D G V E L C W P T W I
서열번호 991 R P Q I E C Q E W Q G V E L C W T R E E
서열번호 992 V S C Q E W D G V E L C W V D G D L A A
서열번호 993 I M C Q E W D G V E L C W L E R D K A N

서열번호 994 G L E I A C E D W Y G V E L C W L R R A
서열번호 995 G Y G V L C Q E W Q G V E L C W P V Q R E A G V
서열번호 996 P Y G V V C Q D W A G V E L C W V E N R
서열번호 997 K L T V E C Q D W D G V E L C W V G V E
서열번호 998 I N C Q T W N G V E L C W V D E G L Y Q
서열번호 999 V V C Q E W E G V E L C W V E P P L L P
서열번호 1000 R V Q V E C E D W N G V E L C W P V R V
서열번호 1001 D R Q V V C E E W D G V E L C W I E E S
서열번호 1002 K T T V A C Q D W G G V E L C W V E R V
서열번호 1003 R P E V V C Q E W E G V E L C W I S P L
서열번호 1004 R L G V E C Q E W E G V D L C W I S A F
서열번호 1005 K P V V V C E E W Q G V E L C W L E I Q
서열번호 1006 V V C E V F Q G V E L C W C E N E E F T
서열번호 1007 T D E V S C Q E W E G V E L C W I E R Q
서열번호 1008 P V E V R C Q E W E G V E L C W V V G I
서열번호 1009 G P E V V C E E F N R V E L C W V E Y N
서열번호 1010 K Y I V E C Q E W G G V E L C W P E M V
서열번호 1011 V T C Q E Y E G V E L C W T V G C A Y S
서열번호 1012 V V C Q E W E G V E L C W Q T G P G A H A
서열번호 1013 I V C E E Y N G V E L C W V E T S V K P
서열번호 1014 E Q Q V V C Q E W N G V E L C W I E A G
서열번호 1015 Q L G V E C Q N W R G V E L C W V S E I
서열번호 1016 T A E V V C Q E W D G V E L C W I E V L
서열번호 1017 S P S I V C E E W A G V E L C W V D Y S
서열번호 1018 A V C Q D W Y G V E L C W C M Q D I L D
서열번호 1019 V E C E E W G G V E L C W L A D E V M W
서열번호 1020 H S T V I C Q D W D G V E L C W I E N D
서열번호 1021 K K I V V C Q D W G G V E L C W T E D D
서열번호 1022 S V E V V C E E W H G V E L C W P V F I
서열번호 1023 R W A V S C Q D W Q G I E L C W P E W D
서열번호 1024 R T G V E C Q D W H G V E L C W P V W E
서열번호 1025 G Y G V V C E D F R G V E L C W L E R K
서열번호 1026 R T E V E C E D W E G V E L C W L
서열번호 1027 I L C E E W Q G V E L C W L E G G G S
서열번호 1028 V G I E C E E W A G V E L C W L

및,

(c) 상기 IL-7Rα 리간드를 상기 Rγc 리간드에 결합시키는 링커

를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 링커가 펩타이드 링커를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 펩타이드 링커가 (G)n(서열번호 9390), (GS)n(서열번호 9391), (GGS)n(서열번호 9392), (GGGS)n(서열번호 9393), (GGGGS)n(서열번호 9394) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택되며, n은 1 내지 5의 정수인, IL-7Rαγc 리간드.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 IL-7Rαγc 리간드가 상기 인간 IL-7Rα 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합하고; 상기 Rγc 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합하는, IL-7Rαγc 리간드.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 IL-7Rγc 리간드가 TF-1-7α 세포에서의 STAT5 인산화에 대해 1E10-7M 미만의 EC_{50}을 나타내는, IL-7Rαγc 리간드.

청구항 6

제1항의 상기 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 화합물이 작제물 링커를 통해 작제물 상대에 결합된 상기 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 작제물 링커가 $((G)_n$(서열번호 9380), $(GS)_n$(서열번호 9381), $(GGS)_n$(서열번호 9382), $(GGGS)_n$(서열번호 9383), $(GGGGS)_n$(서열번호 9384) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택되며, n은 1 내지 20의 정수인, 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 작제물 상대가 단백질을 포함하는, 화합물.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 작제물 상대가 Fc 단편을 포함하는, 화합물.

청구항 11

제1항의 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제6항의 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

환자의 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항의 IL-7Rαγc 리간드를 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질환은 암, 자가면역질환, 염증성 질환, 감염성 질환 및 바이러스 질환으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

환자의 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제6항의 화합물을 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질환은 암, 자가면역질환, 염증성 질환, 감염성 질환 및 바이러스 질환으로부터 선택되는, 방법.

청구항 15

제1항의 IL-7Rαγc 리간드를 암호화하는, 핵산.

청구항 16

제6항의 화합물을 암호화하는, 핵산.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 미국 특허법(35 U.S.C. § 119(e)) 하에서 2020년 6월 19일자로 출원된 미국 특허 가출원 제 63/041,158호, 및 2020년 2월 3일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/969,432호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0002] 기술분야

[0003] 본 개시내용은 IL-7Rαγc 결합 화합물에 관한 것이다. IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7R 작용제 또는 부분적 IL-7R 작용제 또는 길항제로서 작용할 수 있다.

[0004] 서열목록

[0005] 본 출원은 본 출원에 포함되는 서열목록을 포함하며, 서열목록의 사본은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출될 것이며 이의 전문이 참조에 의해 원용된다.

배 경 기 술

[0006] 인터류킨-7(IL-7)은 T-세포 항상성의 발생 및 유지에 필요하며, B-세포 레퍼토리의 확립에 중요한 역할을 한다. 대부분의 인터류킨과 달리, IL-7은 백혈구보다는 비-조혈 기질 세포에 의해 주로 생산된다. 정상 조건 하에서 유리 IL-7 수준은 제한적이지만 림프구감소증 동안 축적되어, 증가된 T 세포 증식 및 T-세포 집단의 보충을 야기한다. 특정 생리적 조건 하에서, 인간, 비-인간 영장류 및 마우스에게 투여되는 재조합 인간 IL-7은 광범위한 T 세포 증식, 증가된 T 세포 수, 말초 T 세포 서브세트의 조절 및 증가된 T 세포 수용체 레퍼토리 다양성을 생성한다. 이들 효과는 다양한 임상 환경에서 치료적으로 유용할 수 있다.

[0007] IL-7은 인터류킨-2(IL-2), IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21을 포함하는 사이토카인의 공통 γ 쇄(γc-CD132) 패밀리의 구성원이다. IL-7은 고유한 α-수용체, IL-7Rα(CD127) 및 공통 γc 수용체(Rγc)로 형성된 활성 복합체를 통해 신호를 전달한다. 수용체 활성화는 JAK-STAT, P13K-AKT 및 Src 키나제를 포함하는 다양한 경로를 통해 신호전달을 야기한다.

[0008] IL-7Rα 수용체 서브유닛은 하기의 2가지의 상태로 존재한다: Rγc와 함께 IL-7R 신호전달을 매개하는 전장 막-결합 형태; 및 세포외 IL-7 수준의 조절 및 IL-7R 신호전달의 조절을 제공할 수 있는 세포외 도메인의 가용성(대안적으로-스플라이싱, 분비 또는 흘림(shed)) 형태.

[0009] IL-7Rα의 세포 표면 신호전달-적격 형태는 대부분의 휴지 T-세포 상에서 발현되고 T-세포 활성화 시 하향조절되는 반면, 미경험(naive) 기억 T-세포는 IL-을 계속해서 발현시키고, 조절 세포는 전형적으로 매우 저수준의 IL-7Rα를 발현시킨다. IL-7R 신호전달은 부분적으로 세포자멸사를 조절함으로써 T 세포 집단의 장기간 유지에 필수적이다. CD4+와 CD8+ 기억 T-세포는 둘 다 장기간 생존 동안 IL-7에 의존적이다.

[0010] 최근의 증거는 IL-7R 작용제가 면역-항암제 요법에서 유용할 수 있다는 것을 시사한다. 예를 들어, IL-7은 세포독성 CD8+ T 림프구(CD8+ T-세포)를 증가시키는 데 효과적이며, 장기간 종양 항원 특이적 CD8+ T-세포 반응은 IL-7 처리에 의해 향상된다.

[0011] IL-7은 신경교종, 흑색종, 림프종, 백혈병, 전립선암 및 교모세포종과 같은 종양에서 저해 효과를 나타내며; 뮤린 종양 모델에서 IL-7의 투여는 감소된 암 세포 성장을 나타냈다. IL-7은 래트 신경교종 종양에서 인터페론-γ(IFNγ)의 항종양 효과를 향상시키는 것으로 나타났고, 종양 성장을 저해할 수 있는 단핵구에 의해 IL-1α, IL-1β 및 TNF-α의 생산을 유도할 수 있다.

[0012] IL-7은 림프구감소증, 패혈증 쇼크 및 감염성 질환의 치료뿐만 아니라 노화의 면역결핍(면역노화), 및 백신접종에 대한 반응 향상에 잠재력을 갖는 것으로 나타났다. IL-7은 T-세포 고갈을 방지하거나 반전시키고, 전달된 CAR-T 세포의 회춘(rejuvenation) 및 증가된 활성을 유발한다. IL-7은 COVID-19와 관련된 림프구감소증을 방지하거나 반전시키도록 현재 연구 중에 있다. IL-7/IL-7R 신호전달은 또한 자가면역, 만성 염증성 질환 및 암과 관련되었고, 따라서 IL-7/IL-7R 경로의 치료적 표적화는 임상적 이점을 갖는 것으로 예상된다.

[0013] 중요하게도, 재조합 IL-7의 투여는 임상 시험에서 잘 용인되는 것으로 발견되었다.

발명의 내용

[0014] 본 개시내용에 따르면 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 작제물은 하기를 포함한다:

[0015] (a) IL-7Rα 리간드(여기서, IL-7Rα 리간드는 식 (1)(서열번호 389), 식 (1a)(서열번호 390), 식 (1b)(서열번

호 391) 또는 식 (1c)(서열번호 392)의 아미노산 서열을 포함함);

$$-X^{201}-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}-X^{216}- \quad (1)$$

$$-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}- \quad (1a)$$

$$-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}- \quad (1b)$$

$$-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}- \quad (1c)$$

[0016]

[0017] 여기서,

[0018] X^{201}은 H, I, Q 및 V로부터 선택되고;

[0019] X^{202}는 C, P 및 R로부터 선택되며;

[0020] X^{203}은 I, K, L, S, V 및 W로부터 선택되고;

[0021] X^{204}는 C 및 H로부터 선택되며;

[0022] X^{205}는 A, I, L, M, T 및 W로부터 선택되고;

[0023] X^{206}은 D, L 및 W로부터 선택되며;

[0024] X^{207}은 D, I, L 및 Q로부터 선택되고;

[0025] X^{208}은 D, E 및 P로부터 선택되며;

[0026] X^{209}는 G, S 및 T로부터 선택되고;

[0027] X^{210}은 A, G, L 및 S로부터 선택되며;

[0028] X^{211}은 F, I, L 및 M으로부터 선택되고;

[0029] X^{212}는 G, H, L, N, Q 및 S로부터 선택되며;

[0030] X^{213}은 C이고;

[0031] X^{214}는 A, E, I, L, S, T 및 V로부터 선택되며;

[0032] X^{215}는 F, R, W 및 Y로부터 선택되고;

[0033] X^{216}은 E, L, Q 및 W로부터 선택되고;

[0034] (b) Rγc 리간드(여기서, Rγc 리간드는 식 (3)(서열번호 944), 식 (3a)(서열번호 945), 식 (3b)서열번호 946), 식 (3c)(서열번호 947), 식 (3d)(서열번호 948) 또는 식 (3e)(서열번호 949)의 아미노산 서열을 포함함):

$$-X^{171}-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-X^{188}- \quad (3)$$

$$-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}- \quad (3a)$$

$$-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}- \quad (3b)$$

$$-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}- \quad (3c)$$

$$-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}- \quad (3d)$$

$$-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C- \quad (3e)$$

[0035]

[0036] 여기서,

[0037] X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택되고;

[0038] X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택되며;

[0039] X^{173}은 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되고;

[0040] X^{174}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되며;

[0041] X^{175}는 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되고;

[0042] X^{176}은 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택되며;

[0043] X^{177}은 D 및 E로부터 선택되고;

[0044] X^{178}은 F, H, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되며;

[0045] X^{179}는 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택되며;

[0046] X^{180}은 G이고;

[0047] X^{181}은 V이며;

[0048] X^{182}는 E이고;

[0049] X^{183}은 L이며;

[0050] X^{184}는 W로부터 선택되며;

[0051] X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택되고;

[0052] X^{186}은 E이며;

[0053] X^{187}은 아미노산으로부터 선택되고;

[0054] X^{188}은 D 및 E로부터 선택된다.

[0055] 본 발명에 따르면, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드는 본 개시내용에 의해 제공된 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함한다.

[0056] 본 발명에 따르면, IL-7Rαγc 리간드 작제물은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 중 하나 이상을 포함한다.

[0057] 본 발명에 따르면, 암, 염증성 질환 및 자가면역 질환 또는 면역결핍 질환의 치료 방법은 치료적 유효량의 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물을 암, 염증성 질환 및 자가면역 질환 또는 면역결핍 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0058] 본 발명에 따르면, 면역세포를 확장시키는 방법은 생체외 또는 생체내 면역세포 집단을 유효량의 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0059] 본 발명에 따르면, 백신을 증강시키는 방법은 백신 및 치료적 유효량의 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0060] 본 발명에 따르면, 면역 반응을 변형시키는 방법은 유효량의 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0061] 본 발명에 따르면, 약제학적 조성물은 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물을 포함한다.

[0062] 본 발명에 따르면, IL-7Rαγc 결합 화합물에 대해 암호화하는 핵산이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0063] 본 명세서에 기재된 도면은 단지 예시의 목적을 위한 것이다. 도면은 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

도 1은 개개 IL-7Rα 및 Rγc 리간드가 4가지 가능한 배향에서 이들의 각각의 N- 및 C- 말단을 통해 부착된 IL-7Rαγc 리간드의 예를 나타낸 도면: C-대-N, C-대-C, N-대-C 또는 N-대-N.

도 2는 각각의 IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드의 다양한 부착 배향을 갖는 rhIL-7에 또는 IL-7Rαγc 리간드에 노출된 TF-1-7α 세포에서의 STAT5 인산화를 나타낸 도면.

도 3은 rhIL-7에 그리고 Fc-IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물에 노출된 TF-1-7α 세포에서의 STAT5 인산화를 나타낸 도면.

도 4는 rhIL-7, 합성 IL-7Rαγc 리간드 또는 Fc-IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물에 노출된 휴지 인간 PBMC 세포에서의 STAT5 인산화를 나타낸 도면.

도 5는 Ki-67 중위 형광 강도에 의해 측정된 rhIL-7, 합성 IL-7Rαγc 리간드 또는 Fc-IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물에 대한 노출 후 인간 CD-8+ T-세포의 증식을 나타낸 도면.

도 6은 Ki-67 중위 형광 강도에 의해 측정된 rhIL-7, 합성 IL-7Rαγc 리간드 또는 Fc-IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물에 대한 노출 후 인간 CD-4+ T-세포의 증식을 나타낸 도면.

도 7은 서열번호 407에 기반한 다양한 C-말단의 절단 및 바이오틴일화된 IL-7Rα 리간드 NA-HRP의 IL-7Rα 서브유닛에 대한 경쟁적 결합을 위한 정규화된 ELISA 신호를 나타낸 도면.

도 8은 서열번호 407에 기반한 다양한 N-말단의 절단 및 바이오틴일화된 IL-7Rα 리간드 NA-HRP의 IL-7Rα 서브유닛에 대한 경쟁적 결합을 위한 정규화된 ELISA 신호를 나타낸 도면.

도 9는 대응하는 바이오틴일화/NA-HRP 복합체와 서열번호 402 또는 서열번호 407을 갖는 IL-7Rα에 기반한 Fc-IL-7Rα 리간드 융합 작제물의 경쟁적 결합을 위한 정규화된 ELISA 신호를 도시한 도면.

도 10은 서열번호 402에 대응하는 IL-7Rα 서브유닛에 대해 서열번호 402 또는 서열번호 454를 갖는 다양한 -IL-7Rα 리간드의 경쟁적 결합에 대해 정규화된 ELISA 신호를 도시한 도면.

도 11은 마우스에 대한 투여 후 Fc-IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물(FP14, 서열번호 1225)의 PK 프로파일을 도시한 도면.

도 12는 Fc-IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질(도 14B; 서열번호 1225)에, 또는 IL-7Rαγc 리간드-항-PD-1 항체 융합(도 14B; 서열번호 1219)에 노출된 TF-1-7α 세포에서의 STAT5 인산화를 나타낸 도면.

도 13A 내지 도 13B는 본 개시내용에 의해 제공되는 특정 IL-7Rαγc 리간드에 대한 아미노산 서열 및 링커를 도시한 도면.

도 14A 내지 도 14D는 본 개시내용에 의해 제공되는 특정 단백질 및 IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물에 대한 아미노산 서열을 나타낸 도면. 도 14는 또한 서열번호 2076으로서 "$(GS)_{10}$", 서열번호 2071로서 "$(PA)_{10}$", 서열번호 2067로서 "(GGGGS)", 서열번호 2090으로서 "$(GGGGS)_3$", 서열번호 2091로서 "$(GGGGS)_4$", 서열번호 2092로서 "$(G)_5$", 서열번호 2093으로서 "$(PA)_5$" 및 서열번호 2094로서 "$(PA)_7$"을 개시한다.

도 15A 내지 도 15F는 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 리간드 Fc-단편 융합 단백질의 다양한 입체배치의 예를 도시한 도면.

도 16A 내지 도 16F는 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 리간드 면역글로불린 융합 단백질의 다양한 입체배치의 예를 도시한 도면.

도 17A 내지 도 17D는 본 개시내용에 의해 제공되는 특정 단백질 및 IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물에 대한 아미노산 서열을 나타낸 도면.

도 18은 rhIL-7에 대해 그리고 다양한 Fc-IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물에 대해 TF-1-7α 세포에서의 STAT5 인

산화를 나타낸 도면.

도 19는 다양한 Fc-IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물에 대해 활성화된 Cyno PBMC에서의 STAT5 인산화를 나타낸 도면.

도 20은 대응하는 바이오틴일화된/NA-HRP 복합체와 서열번호 402 1271을 갖는 IL-7Rα에 기반한 Fc-hIL-7Rα 리간드 융합 작제물의 경쟁적 결합을 위한 정규화된 ELISA 신호를 나타낸 도면.

도 21은 대응하는 바이오틴일화된/NA-HRP 복합체와 서열번호 402 1099를 갖는 Rγc에 기반한 Fc-hIL-7Rα 리간드 융합 작제물의 경쟁적 결합을 위한 정규화된 ELISA 신호를 나타낸 도면.

도 22는 rhIL-7에 대해, IL-7Rαγc 리간드에 대해 그리고 다양한 Fc-IL-7Rαγc 리간드 융합 작제물에 대해 TF-1-7α 세포에서의 STAT5 인산화를 나타낸 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 모이어티 또는 치환체에 대한 부착 지점을 나타내기 위해 2개의 글자 또는 기호 사이에 있지 않은 파선("-")이 사용된다. 예를 들어, $-CONH_2$는 탄소 원자를 통해 화합물에 부착되고, $-X^1-X^2-$는 단일 결합을 통해 공유 결합된 아미노산 X^1 및 X^2를 나타낸다.

[0065] "알킬"은 모 알칸, 알켄 또는 알카인의 단일 탄소 원자로부터 한 개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 포화, 분지쇄 또는 직쇄, 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬기는 C_{1-6} 알킬, C_{1-5} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 알킬이고, 특정 실시형태에서, 에틸 또는 메틸이다.

[0066] "사이클로알킬"은 포화 또는 부분적 불포화된 환식 알킬 라디칼을 지칭한다. 사이클로알킬은, 예를 들어, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{5-6} 사이클로알킬, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 및 특정 실시형태에서, 사이클로헥실일 수 있다. 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로부터 선택될 수 있다.

[0067] "고리화"는, 폐쇄 고리를 형성하기 위해, 예컨대, 이황화 브리지 또는 다른 유사한 결합, 예컨대 락탐 결합을 형성함으로써, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 분자의 한 부분이 펩타이드 또는 폴리펩타이드 분자의 다른 부분에 연결되는 반응을 지칭한다. 펩타이드 단량체 화합물 또는 펩타이드 이량체 화합물의 단량체 서브유닛은 펩타이드 단량체 또는 단량체 서브유닛에 존재하는 두 아미노산 잔기 사이의 분자내 결합을 통해 고리화될 수 있다. IL-7Rαγc 리간드와 같은 펩타이드는 이황화 결합을 통해 함께 결합되는 시스테인을 포함할 수 있고, 이에 의해 고리화된 IL-7Rαγc 리간드이다.

[0068] "헤테로사이클로알킬"은 단독으로 또는 다른 치환체의 부분으로서, 하나 이상의 탄소 원자(및 특정 연관된 수소 원자)가 동일 또는 상이한 헤테로원자로 독립적으로 대체되는 포화된 환식 알킬 라디칼; 또는 고리계가 휘켈 규칙(Hueckel-rule)을 위반하도록 하나 이상의 탄소 원자(및 특정 연관된 수소 원자)가 동일 또는 상이한 헤테로원자로 독립적으로 대체된 모 방향족 고리계를 지칭한다. 탄소 원자(들)를 대체하는 헤테로원자의 예는 N, P, O, S 및 Si를 포함한다. 헤테로사이클로알킬기의 예는 에폭사이드, 아지린, 티란, 이미다졸리딘, 몰폴린, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴뉴클리딘 등으로부터 유래된 기를 포함한다. 헤테로사이클로알킬은 C_5 헤테로사이클로알킬일 수 있고, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오페닐, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 독솔란일 및 다이티올란일로부터 선택된다. 헤테로사이클로알킬은 C_6 헤테로사이클로알킬일 수 있고, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 피페리진일, 옥사진일, 다이티안일 및 다이옥산일로부터 선택된다. 헤테로사이클로알킬기는 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬, C_{3-5} 헤테로사이클로알킬, C_{5-6} 헤테로사이클로알킬, 및 특정 실시형태에서, C_5 헤테로사이클로알킬 또는 C_6 헤테로사이클로알킬일 수 있다. 헤테로원자기는 -O-, -S-, -NH-, $-N(-CH_3)-$, -SO- 및 $-SO_2-$로부터 선택될 수 있고, 특정 실시형태에서, 헤테로원자기는 -O- 및 -NH-로부터 선택되며, 특정 실시형태에서 헤테로원자기는 -O- 또는 -NH-이다.

[0069] "결합 친화도"는 단일 생체분자와 이의 리간드/결합 상대 사이의 결합 상호작용 강도를 지칭한다. 결합 친화도는 IC_{50}로서 표현된다. 예를 들어, IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물과 같은 화합물의 결합 친화도는, 예를 들어, 실시예에 기재된 방법을 이용하여 결정된 바와 같은 IC_{50}을 지칭한다.

[0070] "직접 결합"은 단일 생체분자와 이의 결합 상태 사이의 결합 상호작용, 예컨대, IL-7Rα 리간드와 hIL-7Rα 서브유닛의 상호작용을 지칭한다. 직접 결합은 파지 ELISA 분석을 이용하여 결정될 수 있다.

[0071] "작용제"는 수용체에 의해 매개되는 생물학적 반응을 야기하기 위해, 또는 수용체에 의해 매개되는 이미 존재하는 생물학적 활성을 향상시키기 위해 상보성의 생물학적으로 활성인 수용체 또는 서브유닛(들)에 결합하고 수용체를 활성화시키는 생물학적으로 활성인 리간드를 지칭한다.

[0072] "부분적 작용제"는, 예를 들어, 최대 활성화의 75% 미만, 최대 활성화의 50% 미만, 25% 미만, 10% 미만 또는 1% 미만인, 활성화 수준을 제공하는 화합물을 지칭한다. 부분적 IL-7R 작용제는 IL-7에 의해 제공되는 활성화 수준보다 적은 활성화 수준을 나타낸다.

[0073] "길항제"는 상보성 수용체 또는 서브유닛(들)에 결합하고 수용체의 생물학적 반응을 차단 또는 감소시키는 생물학적으로 활성인 리간드 또는 화합물을 지칭한다. IL-7R 길항제는 IL-7R에 100μM 미만의 IC50으로 결합하고, 예를 들어, 실시예에 개시된 임의의 기능성 분석을 이용하여 결정된 바와 같이, IL-7의 기능성 활성을 저해한다.

[0074] 아미노산 잔기는 다음과 같이 약칭된다: 알라닌은 Ala 또는 A이고; 아르기닌은 Arg 또는 R이며; 아스파라긴은 Asn 또는 N이고; 아스파르트산은 Asp 또는 D이며; 시스테인은 Cys 또는 C이고; 글루탐산은 Glu 또는 E이며; 글루타민은 Gln 또는 Q이고; 글리신은 Gly 또는 G이며; 히스티딘은 His 또는 H이고; 아이소류신은 Ile 또는 I이며; 류신은 Leu 또는 L이고; 라이신은 Lys 또는 K이며; 메티오닌은 Met 또는 M이고; 페닐알라닌은 Phe 또는 F이며; 프롤린은 Pro 또는 P이고; 세린은 Ser 또는 S이며; 트레오닌은 Thr 또는 T이고; 트립토판은 Trp 또는 W이며; 타이로신은 Tyr 또는 Y이고; 발린은 Val 또는 V이다.

[0075] "비-천연 아미노산"은, 예를 들어, β-아미노산, 호모-아미노산, 프롤린 및 피루브산 유도체, 이미다졸 고리에 부착된 알킬 또는 헤테로원자 모이어티를 갖는 히스티딘 유도체, 피리딘-함유 측쇄를 갖는 아미노산, 3-치환된 알라닌 유도체, 글리신 유도체, 고리-치환된 페닐알라닌 및 타이로신 유도체, 및 *N*-메틸 아미노산을 포함한다.

[0076] 거대 소수성 측쇄를 갖는 아미노산은 아이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(V), 페닐알라닌(F), 타이로신(Y) 및 트립토판(W)을 포함한다.

[0077] 작은 소수성 측쇄를 갖는 아미노산은 알라닌(A), 글리신(G), 프롤린(P), 세린(S) 및 트레오닌(T)을 포함한다.

[0078] 염기성 측쇄를 갖는 아미노산은 아르기닌(R), 라이신(K) 및 히스티딘(H)을 포함한다.

[0079] 산성 측쇄를 갖는 아미노산은 아스파르테이트(D) 및 글루타메이트(E)를 포함한다.

[0080] 극성/중성 측쇄를 갖는 아미노산은 히스티딘(H), 아스파라긴(N), 글루타민(Q), 세린(S), 트레오닌(T) 및 타이로신(Y)을 포함한다.

[0081] 방향족 측쇄를 갖는 아미노산은 페닐알라닌(F), 히스티딘(H), 트립토판(W) 및 타이로신(Y)을 포함한다.

[0082] 하이드록실 측쇄를 갖는 아미노산은 세린(S), 트레오닌(T) 및 타이로신(Y)을 포함한다.

[0083] "보존적 아미노산 치환"은 다음의 그룹 각각 내에서의 아미노산이 그룹 내의 다른 아미노산으로 치환될 수 있다는 것을 의미한다: 알라닌(A), 글리신(G), 프롤린(P), 세린(S) 및 트레오닌(T)을 포함하는 작은 소수성 측쇄를 갖는 아미노산; 세린(S), 트레오닌(T) 및 타이로신(Y)을 포함하는 하이드록실-함유 측쇄를 갖는 아미노산; 아스파르테이트(D) 및 글루타메이트(E)를 포함하는 산성 측쇄를 갖는 아미노산; 히스티딘(H), 아스파라긴(N), 글루타민(Q), 세린(S), 트레오닌(T) 및 타이로신(Y)을 포함하는 극성-중성 측쇄를 포함하는 아미노산; 아르기닌(R), 라이신(K) 및 히스티딘(H)을 포함하는 염기성 측쇄를 갖는 아미노산; 아이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(V), 페닐알라닌(F), 타이로신(Y) 및 트립토판(W)을 포함하는 거대 소수성 측쇄를 갖는 아미노산; 및 페닐알라닌(F), 히스티딘(H), 트립토판(W) 및 타이로신(Y)을 포함하는 방향족 측쇄를 갖는 아미노산.

[0084] "효소적으로 분해 가능한 결합"은 1종 이상의 효소에 의해 분해되거나 절단될 수 있는 화학적 결합을 지칭한다.

[0085] "가수분해적으로 안정한" 결합은 화학적 결합이 장기간의 시간에 걸쳐 임의의 주목할 만한 정도로 생리적 조건 하에 가수분해를 겪지 않도록 수 중에서 실질적으로 안정한 화학적 결합, 예컨대, 공유 결합을 지칭한다. 가수분해적으로 안정한 결합의 예는 다음을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: (예를 들어, 지방족 쇄에서의) 탄소-탄소 결합, 에터, 아마이드, 우레탄 등. 일반적으로, 가수분해적으로 안정한 결합은 생리적 조건 하에 1일당 약 1% 미만 내지 2%의 가수분해율을 나타내는 것이다.

[0086] "IL-7Rα 리간드"는 포유류 IL-7 수용체, 예컨대, 인간 IL-7 수용체의 IL-7Rα 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있는 펩타이드를 지칭한다.

[0087] "Rγc 리간드"는 포유류 IL-7 수용체, 예컨대, 인간 IL-7 수용체의 Rγc 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있는 펩타이드를 지칭한다.

[0088] "hIL-7Rα 서브유닛"은 인간(호모 사피엔스) 인터류킨-7 수용체 서브유닛 α 전구체 NCBI 참조 서열 NP_002176.2를 지칭한다.

[0089] "Rγc 서브유닛"은 인간(호모 사피엔스) 인터류킨-7 수용체 서브유닛 γc 전구체 NCBI 참조 서열 NP_000197.1을 지칭한다.

[0090] "IL-7R 리간드 융합 단백질"은 단일 재조합 폴리펩타이드를 생성하기 위해 포유류 IL-7R 수용체 리간드의 번역 리딩 프레임이 다른 단백질, 즉, IL-7R 융합 상대의 프레임에서 융합되는 재조합 DNA 기술에 의해 생성된 단백질을 지칭한다. IL-7R 리간드 융합 단백질은 IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드 및/또는 탠덤 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다. IL-7R-융합 상대는 IgG 분자의 Fc 도메인일 수 있으며, 여기서, IL-7Rαγc 리간드는 Fc 구조의 2개의 C-말단에 결합된다. IL-7R 리간드 융합 단백질은 IL-7R 리간드와 융합 단백질을 포함하는 융합 단백질 상대 사이에 위치된 아미노산 서열과 같은 펩타이딜 링커를 포함할 수 있으므로, 펩타이딜 링커 아미노산 서열은 IL-7R 리간드 또는 융합 단백질 상대 중 하나로부터 유래되지 않는다. 펩타이딜 링커는, 단백질 발현을 개선시키고/시키거나 두 융합 상대의 보다 양호한 생물활성을 가능하게 하기 위해 적절한 단백질 접힘 및 구성성분 단백질 모이어티의 안정성을 촉진하도록 융합 단백질에 스페이서로서 혼입될 수 있다. 펩타이딜 링커는, 예를 들어, 가요성 펩타이드 또는 강성의 펩타이드를 포함할 수 있다.

[0091] "IL-7Rαγc 리간드"는 하나 이상의 IL-7Rα 리간드 및 하나 이상의 Rγc 리간드로 이루어지거나 이들을 포함하는 화합물을 지칭한다. 하나 이상의 IL-7Rα 리간드 및 하나 이상의 Rγc 리간드는 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 탠덤 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있거나, 또는 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rα 서브유닛과 Rγc 서브유닛 둘 다에 동시에 결합하는 단일 리간드를 포함할 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는 IL-7R의 IL-7Rα 서브유닛에 그리고 Rγc 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0092] "IL-7Rαγc 리간드 작제물"은 작제물 상대에 결합된 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 화합물을 지칭한다. IL-7Rαγc 리간드 작제물은 또한 하나 이상의 IL-7Rα 리간드 및 하나 이상의 Rγc 리간드가 작제물 상대에 결합된 화합물을 포함한다.

[0093] "IL-7Rαγc 결합 화합물"은 IL-7Rαγc 리간드, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드 작제물, 및 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 및 적어도 하나의 Rγc 리간드를 포함하는 작제물을 지칭한다.

[0094] 생체등배전자체(Bioisostere)는 동배체에 대한 가장 넓은 정의에 적합한 원자 또는 분자이다. 생체등배전자체의 개념은 화학적 및 물리적 유사성을 갖는 단일 원자, 그룹, 모이어티 또는 전체 분자가 유사한 생물학적 효과를 생성한다는 개념에 기반한다. 모 화합물의 생체등배전자체는 여전히 이의 적절한 표적에 의해 인식되고 허용될 수 있지만, 이의 기능은 모 분자에 비해서 변경될 것이다. 생체등배전자체 대체에 의해 영향받는 파라미터는, 예를 들어, 크기, 입체구조, 유도 및 공명 효과, 분극률, 정전기적 상호작용을 위한 능력, 전하 분포, H-결합 형성 능력, pKa(산성도), 용해도, 소수성, 친유성, 친수성, 극성, 효력, 선택성, 반응성 또는 화학적 및 대사적 안정성, ADME(흡수, 분포, 대사 및 배설)을 포함한다. 약제에서 공통되지만, 모 분자에서 카복실기 또는 카복실산 작용기($-CO_2H$)는 하나 이상의 카복실기 또는 카복실산 작용기($-CO_2H$)를 보유하는 모 분자의 목적하는 속성을 보유하면서 화학적 또는 생물학적 단점을 극복하기 위해 적합한 대용물 또는 (생체)등배전자체로 대체될 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 리간드의 생체등배전자체를 포함한다.

[0095] "등배전자체" 또는 "등배전자체 대체"는 명시된 아미노산과 유사한 생리화학적 및/또는 구조적 특성을 갖는 임의의 아미노산 또는 다른 유사체 모이어티를 지칭한다. 아미노산의 "등배전자체" 또는 "적합한 등배전자체"는, 아미노산은 측쇄가 물과 같은 극성과 접촉하게 될 경향에 기반하여 다음의 부류: 소수성(물과 접촉하게 될 낮은 경향), 극성 또는 하전(물과의 에너지적으로 선호되는 접촉)에 속하는, 동일한 부류의 다른 아미노산이다. 하전된 아미노산 잔기의 예는 라이신(+), 아르기닌(+), 아스파르테이트(-) 및 글루타메이트(-)를 포함한다. 극성 아미노산의 예는 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 히스티딘 및 타이로신을 포함한다. 예시적인 소수성 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 시스테인 및 메티오닌을 포함한다.

아미노산 글리신은 측쇄를 갖지 않으며, 상기 부류 중 하나에 부여되기가 어렵다. 그러나, 글리신은 종종 단백질 표면에서, 종종 루프 내에서 발견되어, 이들 영역에 높은 가요성을 제공하고, 등배전자체는 유사한 특징을 가질 수 있다. 프롤린은 반대의 효과를 가져서, 폴리펩타이드 쇄의 세그먼트 상에 특정 비틀림 각도를 부과함으로써 단백질 구조에 강성을 제공한다. 등배전자체는 아미노산의 유도체, 예를 들어, 참조 아미노산에 비해서 하나 이상의 변형된 측쇄를 갖는 유도체일 수 있다. IL-7Rαɣc 리간드는 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαɣc 리간드의 등배전자체를 포함한다.

[0096] "환자"는 포유류, 예를 들어, 인간을 지칭한다.

[0097] "PEG", "폴리에틸렌 글리콜" 및 "폴리(에틸렌 글리콜)"는 임의의 적합한 비펩타이드 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 지칭한다. PEG는 구조식 $-(OCH_2CH_2)_n-$을 포함할 수 있으며, 여기서, n은, 예를 들어, 1 내지 4,000의 정수이다. PEG는 또한, 예를 들어, 합성 전환 동안에 말단 산소가 대체되는지 아닌지의 여부에 따라서, $-CH_2CH_2-O(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$ 및/또는 $-(OCH_2CH_2)_nO-$와 같은 모이어티를 포함할 수 있다. PEG는 적합한 말단기로 캡핑될 수 있다. PEG의 반복 서브유닛의 적어도 50%는 구조식 $-CH_2CH_2-$를 가질 수 있다. PEG는 임의의 적합한 분자량, 구조식 및/또는 기하학, 예컨대, 분지형, 선형, 포크형 또는 다작용성을 가질 수 있다.

[0098] "펩타이드"는 단량체가 아미노산 결합을 통해 함께 결합된 아미노산을 포함하는 중합체를 지칭한다. 펩타이드는, 예를 들어, 200개 미만의 아미노산, 100개 미만의 아미노산, 50개 미만의 아미노산, 40개 미만의 아미노산, 30개 미만의 아미노산, 또는 20개 미만의 아미노산을 포함할 수 있다. 중합체는 천연 유래 아미노산, 비-천연 유래 아미노산, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0099] 추가로, 천연 유래 아미노산, 펩타이드 모방체 또는 펩타이드 유사체로만 이루어진 펩타이드가 또한 제공된다. 펩타이드 모방체는 다른 펩타이드와 기능적 및/또는 구조적으로 유사할 수 있다. 치료적으로 유용한 펩타이드와 기능적 및/또는 구조적으로 유사한 펩타이드 모방체는 동등한 또는 향상된 치료적 또는 예방적 효과를 생성하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 펩타이드 모방체는 패러다임 펩타이드, 예를 들어, 생물학적 또는 약리학적 활성을 갖는 펩타이드, 예컨대, 천연 유래 수용체-결합 펩타이드와 구조적으로 유사할 수 있지만, 당업계에 공지된 방법에 의해 $-CH_2-NH-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-(시스 및 트랜스), $-COCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$ 및 $-CH_2SO-$와 같은 결합에 의해 선택적으로 대체되는 하나 이상의 펩타이드 결합을 갖는다.

[0100] 공통 서열의 하나 이상의 아미노산이 동일 유형의 D-아미노산, 예컨대, L-라이신 대신 D-라이신으로 치환되는 것은 더 안정한 펩타이드를 생성하는 데 사용될 수 있다. 또한, 공통 서열 또는 실질적으로 동일한 공통 서열 변이를 포함하는 구속성 펩타이드(constrained peptide)는 당업계에 공지된 방법에 의해; 예를 들어, 펩타이드를 고리화하는 분자내 이황화 브리지를 형성할 수 있는 내부 시스테인 잔기를 첨가함으로써, 생성될 수 있다.

[0101] 합성 또는 비-천연 유래 아미노산은 생체내에서 자연적으로 생기지 않지만, 그럼에도 불구하고, 본 개시내용의 펩타이드 리간드에 혼입될 수 있는 아미노산을 지칭한다. 합성 아미노산의 적합한 예는 천연 유래 L-α-아미노산의 D-α-아미노산뿐만 아니라 화학식 H_2NCHR^5COOH(여기서, R^5는 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬임)로 나타내는 비-천연 유래 D- 및 L-α-아미노산; 하이드록실, 저급 알콕시, 아미노 및 카복실로부터 선택된 방향족 핵 상에 1 내지 3개의 치환체를 선택적으로 갖는 6 내지 10개의 탄소 원자의 방향족 잔기; -알킬렌-Y(여기서, 알킬렌은 1 내지 7개의 탄소 원자의 알킬렌기이고, Y는 하이드록실, 아미노, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 및 사이클로알켄일로부터 선택됨); 6 내지 10개의 탄소 원자의 아릴, 예컨대, 하이드록실, 저급 알콕시, 아미노 및 카복실로부터 선택된 방향족 핵 상의 1 내지 3개의 치환체; 3 내지 7개의 탄소 원자 및 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자로부터의 복소환식; $-C(O)R^2$(여기서, R^2는 수소, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시로부터 선택됨), 및 $-NR^3R^4$(여기서, 각각의 R^3 및 R^4는 수소 및 저급 알킬로부터 독립적으로 선택됨); $-S(O)_nR^6R$(여기서, n은 1 또는 2이고, R^6은 C_{1-6} 알킬임)을 포함하며, 단, R^6은 천연 유래 아미노산의 측쇄를 규정하지 않는다.

[0102] 다른 합성 아미노산의 예는 β-알라닌 및 ɣ-아미노뷰티르산과 같이 1개 초과의 탄소 원자에 의해 아미노기가 카복실기로부터 분리된 아미노산을 포함한다.

[0103] 적합한 합성 아미노산의 예는 천연 유래 L-아미노산, L-1-나프틸-알라닌, L-2-나프틸알라닌, L-사이클로헥실알라닌, L-2-아미노 아이소뷰티르산의 D-아미노산, 메티오닌의 설폭사이드 및 설폰 유도체, 예컨대, HOOC-

$(H_2NCH)CH_2CH_2-S(O)_nR^6$(여기서, n 및 R^6은 상기 정의된 바와 같음)뿐만 아니라 메티오닌의 저급 알콕시 유도체, 예컨대, $HOOC-(H_2NCH)CH_2CH_2OR^6$(여기서, R^6은 상기 정의된 바와 같음)을 포함한다.

[0104] "N-말단"은 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 말단, 예컨대, 카복실산기를 보유하는 카복실 말단과 대조적으로 아미노기를 보유하는 IL-7Rαγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드 작제물, IL-7Rα 리간드 또는 Rγc 리간드의 N-말단을 지칭한다.

[0105] "C-말단"은 아미노기를 보유하는 아미노 말단과 대조적으로 카복실산을 보유하는 IL-7Rαγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드 작제물, IL-7Rα 리간드 또는 Rγc 리간드의 C-말단과 같은 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 말단을 지칭한다. 특정 합성 펩타이드에서, N-말단은 아미노기를 보유하지 않고/않거나 C-말단은 카복실기를 보유하지 않는다. 이러한 경우에, 명명법은 펩타이드 골격의 방향을 지칭한다.

[0106] "약제학적으로 허용 가능한"은 연방 정부 또는 주정부의 규제 기관에 의해 승인된 또는 승인 가능한 것 또는 미국 약전 또는 동물, 더 구체적으로는 인간에서 사용을 위해 다른 일반적으로 인식되는 약전에 열거된 것을 지칭한다.

[0107] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 갖는 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 모 화합물 내에서 무기산 및 하나 이상의 양성자화 가능한 작용기, 예컨대, 1차, 2차 또는 3차 아민으로 형성되는 산부가염을 포함한다. 무기산의 예는 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산 및 인산을 포함한다. 염은 유기산, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 퓨마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄퍼설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3차 뷰틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 또는 뮤콘산으로 형성될 수 있다. 염은, 모 화합물에 존재하는 하나 이상의 산성기가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온 또는 이들의 조합으로 대체될 때; 또는 유기 염기, 예컨대, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민 또는 *N*-메틸글루카민으로 배위될 때, 형성될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 염산염일 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 나트륨염일 수 있다. 화합물은 둘 이상의 이온 가능한 기를 가질 수 있고, 약제학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 반대이온, 예컨대, 2염, 예를 들어, 2염산염을 포함할 수 있다.

[0108] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 수화물 및 다른 용매화물뿐만 아니라 결정질 또는 비결정질 형태의 염을 지칭한다. 특정 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시되는 경우, 특정 염(예를 들어, 염산염)이 염의 예이며, 다른 염이 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 형성될 수 있다는 것이 이해된다. 추가적으로, 당업계에 일반적으로 공지된 기법을 이용하여 대응하는 화합물, 유리 염기 및/또는 유리 산에 대한 약제학적으로 허용 가능한 염. 또한 문헌[Stahl and Wermuth, C.G. (Editors), Handbook of Pharmaceutical Salts, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2008]을 참조한다.

[0109] "약제학적으로 허용 가능한 비히클"은 본 개시내용에 의해 제공된 화합물이 환자에게 투여될 수 있고 이의 약리학적 활성을 파괴하지 않고 치료적 유효량의 화합물을 제공하는 데 충분한 용량으로 투여될 때 비독성인 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 약제학적으로 허용 가능한 아쥬반트, 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합물을 지칭한다.

[0110] "약제학적 조성물"은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 결합 화합물, 예컨대, IL-7Rαγc 리간드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 환자에게 투여되는 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하는 조성물을 지칭한다.

[0111] "생리적으로 절단 가능한" 또는 "가수분해 가능한" 또는 "분해 가능한" 결합은 생리적 조건 하에 물과 반응하는(즉, 가수분해되는) 결합이다. 물에서 결합이 가수분해되는 경향은 2개의 중심 원자를 연결하는 결합의 일반적 유형뿐만 아니라 이들 중심 원자에 부착된 치환체에 따를 것이다. 적합한 가수분해적으로 불안정한 또는 약한 결합은, 예를 들어, 카복실레이트 에스터, 인산염 에스터, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에터, 이민, 오쏘에스터, 펩타이드 및 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0112] "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 장애를 획득할(즉, 질환에 노출되거나 질환의 성향이 있을 수 있지만, 아

직 질환을 경험하거나 질환의 증상을 나타내지 않은 환자에서 질환의 임상적 증상 중 적어도 하나가 야기될) 위험의 감소를 지칭한다. 일부 실시형태에서, "예방하는" 또는 "예방"은 예방적 방식으로 화합물을 취함으로써 질환 증상을 감소시키는 것을 지칭한다.

[0113] "용매화물"은 화학량론적 또는 비화학량론적 양으로 하나 이상의 용매 분자와의 화합물의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 환자에게 무해한 것으로 알려진 약제 분야에서 통상적으로 사용되는 것, 예를 들어, 물, 에탄올 등이다. 화합물의 분자 복합체 또는 화합물 및 용매의 모이어티는 비-공유 분자내 힘, 예를 들어, 정전기적 힘, 정전기력, 반데르발스힘 또는 수소결합에 의해 안정화될 수 있다. 용어 "수화물"은 하나 이상의 용매 분자가 물인 용매화물을 지칭한다.

[0114] "치료적 유효량"은 질환, 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나를 치료하기 위해 환자에게 투여될 때 질환 또는 이의 증상을 치료하는 데 충분한 화합물의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"은, 예를 들어, 화합물, 질환 및/질환의 증상, 질환 및/또는 질환 또는 장애 증상의 중증도, 치료될 환자의 연령, 체중 및/또는 건강상태, 및 처방하는 의사의 판단에 따라 다를 수 있다. 임의의 주어진 예에서 적절한 양은 당업자에 의해 확인될 수 있거나 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0115] "치료적 유효 용량"은 환자에서 질환 또는 장애의 효과적인 치료를 제공하는 용량을 지칭한다. 치료적 유효 용량은 화합물에 따라, 환자에 따라 다를 수 있고, 환자의 병태 및 전달 경로와 같은 인자에 따라 다를 수 있다. 치료적 유효 용량은 당업자에게 공지된 일상적인 약리학적 절차에 따라 결정될 수 있다.

[0116] 질환을 "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 질환 또는 장애의 임상 증상 중 적어도 하나를 저지하거나 또는 개선시키거나, 질환 또는 질환 또는 장애의 임상 증상 중 적어도 하나를 획득할 위험을 감소시키거나, 질환 또는 질환 또는 장애의 임상 증상 중 적어도 하나의 발생을 감소시키거나 또는 질환 또는 질환 또는 장애의 임상 증상 중 적어도 하나가 발생할 위험을 감소시키는 것을 지칭한다. "치료하는" 또는 "치료"는 또한 질환을 신체적으로(예를 들어, 인식할 수 있는 증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 중 하나 또는 둘 다로 저해하는 것, 및 환자에 대해 인식될 수도 있고 인식되지 않을 수도 있는 적어도 하나의 물리적 파라미터를 저해하는 것을 지칭한다. 특정 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 환자가 아직 질환 증상을 경험하지 않았거나 또는 나타내지 않았다고 하더라도, 질환 또는 장애에 노출될 수 있거나 질환 또는 장애에 취약할 수 있는 환자에서의 질환 또는 이의 적어도 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.

[0117] "Treg" 또는 "Treg 세포"는 조절 T-세포를 지칭한다. 조절 T-세포는 다른 면역 세포의 활성을 억제하는 T-세포의 부류이고, 세포 마커 표현형 CD4+/CD25+/FOXP3+, CD4+CD25+CD127lo 또는 CD4+/CD25+/FOXP3+/CD127lo에 의해 유세포 분석을 이용하여 정의된다. FOXP3은 세포내 단백질이고 염색을 위한 세포 고정 및 투과성 부여를 필요로 하기 때문에, 세포 표면 표현형 CD4+CD25+CD127lo-은 생 Treg를 정하는 데 사용될 수 있다. Treg는 또한 다양한 Treg 하위부류, 예컨대, tTreg(흉선-유래) 및 pTreg(말초 유래, 말초에서 천연 T-세포로부터 분화됨)를 포함한다. Treg는 종양에 의해 발현되는 것을 포함하는 항원에 대한 말초 자기-관용의 유도 및 유지에서 중요한 역할을 한다.

[0118] "CD4+T 세포"는 감염과 싸우기 위해 다른 면역 세포, 예컨대, 대식세포, B 림프구(B 세포), CD8 림프구(CD8 세포)를 자극함으로써 면역 반응과 조화되는 작용을 하는 림프구 유형이다. CD4+T 세포는 항원-제시 세포 상에서 발견되는 MHC 클래스 II 분자 상에 제시된 펩타이드를 인식한다.

[0119] CD4+ T 세포에서와 같이, "CD8+(세포독성) T-세포"는 흉선에서 생성되며, T-세포 수용체를 발현시킨다. 세포독성 T-세포는 전형적으로 하나의 CD8α 및 하나의 CD8β 쇄를 포함하는 이량체 공-수용체인 CD8을 발현시킨다. CD8+T-세포는 대부분의 유핵세포 상에서 발견되는 MHC 클래스 1 분자에 의해 제시되는 펩타이드를 인식한다. CD8 이형이량체는 T-세포/항원 제시 세포 상호작용 동안 MHC 클래스 1의 보존적 부분에 결합한다. CD8+T-세포(세포독성 T 림프구 또는 CTL)는 바이러스 및 박테리아를 포함하는 세포내 병원균에 대한 면역 방어에 그리고 종양 감시에 중요하다.

[0120] "NK(자연살해) 세포"는 선천성 면역계의 림프구이고, 그룹 I 선천성 림프구(ILC)로서 분류된다. NK 세포는 바이러스 감염된 세포를 사멸시키고 암의 조기 징후를 검출 및 제어함으로써 매우 다양한 병리학적 시험감염에 반응한다.

[0121] IL-7은 림프구 및 다른 면역 세포 유형에서 다양한 반응을 매개한다. 이러한 반응에 대한 분석은 pSTAT5의 자극, 세포 증식 또는 증식의 마커, 증식의 마커, 예컨대, Ki67, 면역 세포 유형비의 변화, 및 효과기 단백질 수준의 자극을 포함한다.

[0122] "효과기 세포"는 헬퍼(CD4+ 세포) 및 세포독성(CD8+ 및 NK 세포) 효과를 매개하는 림프구 집단을 지칭한다. 효과기 세포는 효과기 T-세포, 예컨대, CD4+ 헬퍼 T-세포, CD8+ 세포독성 T-세포, NK 세포, 림포카인-활성화 킬러(LAK) 세포 및 대식세포/단핵구를 포함한다.

[0123] "미경험 T-세포"는 골수에서 분화되고 흉선에서 중심 선택의 양성 및 음성 과정을 겪는 T-세포를 지칭한다. 미경험 T-세포는 헬퍼 T 세포(CD4+ T-세포)의 미경험 형태 및 미경험 세포독성 T-세포(CD8+ T-세포)를 포함한다. 미경험 T-세포는 통상적으로 L-셀렉틴(CD62L) 및 C-C 케모카인 수용체 7형(CCR7)의 표면 발현 및 IL-7R의 발현(CD127) 및 활성화 마커 CD25, CD44 및 CD69의 부재를 특징으로 한다.

[0124] "기억 T-세포"는 CD4+와 CD8+을 둘 다 포함하는 T 림프구의 서브세트이다. 기억 세포의 주요 기능은 적절한 항원 또는 병원균의 신체 내로의 재도입에 의한 해당 세포의 재활성화 후에 빠른 증가된 면역 반응이다.

[0125] "항원 결합 모이어티"는 항원 결정소에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드 분자를 지칭한다. 항원 결합 모이어티는, 예를 들어, 이것이 부착되는 독립체, 예컨대, 사이토카인 또는 제2 항원 결합 모이어티를 표적 부위로, 예를 들어, 항원 결정소를 보유하는 특정 유형의 종양 세포 또는 종양 기질로 보낼 수 있다. 항원 결합 모이어티는 항체 및 이의 단편을 포함한다. 항원 결합 모이어티의 예는 항체 중쇄 가변 영역 및 항체 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체의 항원 결합 도메인을 포함한다. 항원 결합 모이어티는 항체 불변 영역을 포함할 수 있다. 유용한 중쇄 불변 영역은 임의의 5가지 아이소타입, 즉, α, δ, ε, γ 또는 μ를 포함할 수 있다. 유용한 경쇄 불변 영역은 임의의 2가지의 아이소타입 K 및 A를 포함할 수 있다.

[0126] "폴리펩타이드"는 (펩타이드 결합으로도 알려진) 아마이드 결합에 의해 선형으로 연결된 단량체(아미노산)로 구성된 분자를 지칭한다. 용어 "폴리펩타이드"는 둘 이상의 아미노산의 임의의 쇄를 지칭하고, 특정 길이의 산물을 지칭하지는 않는다. 따라서, 펩타이드, 다이펩타이드, 트라이펩타이드, 올리고펩타이드, "단백질", "아미노산 쇄" 또는 둘 이상의 아미노산의 쇄를 지칭하기 위해 사용되는 임의의 다른 용어는 "폴리펩타이드"의 정의 내에 포함되며, 용어 "폴리펩타이드"는 임의의 이들 용어 대신에 또는 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 용어 "폴리펩타이드"는 또한, 예를 들어, 글리코실화, 아세틸화, 인산화, 아마이드화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단 및/또는 비-천연 유래 아미노산에 의한 변형을 포함하는, 폴리펩타이드의 발현 후 변형의 산물을 지칭하도록 의도된다. 폴리펩타이드는 천연 생물학적 공급원으로부터 유래되거나 또는 재조합 기술에 의해 생성될 수 있지만, 지정된 핵산 서열로부터 반드시 번역되지는 않는다. 폴리펩타이드는 재조합 방법에 의하거나 또는 화학적 합성에 의하는 것을 포함하는 임의의 방식으로 생성될 수 있다. 폴리펩타이드는, 예를 들어, 100개 초과 아미노산, 200개 초과 아미노산, 500개 초과 아미노산, 1,000개 초과 아미노산, 또는 2,000개 초과 아미노산을 가질 수 있다. 폴리펩타이드는 정해진 3차원 구조를 가질 수 있지만, 이들이 반드시 이러한 구조를 갖지는 않는다. 정해진 3차원 구조를 갖는 폴리펩타이드는 접힘으로 지칭되고, 정해진 3차원 구조를 갖지 않지만, 오히려 매우 다수의 상이한 입체구조를 채택할 수 있는 폴리펩타이드는 비접힘(unfolded)으로 지칭된다.

[0127] "폴리뉴클레오타이드"는 단리된 핵산 분자 또는 작제물, 예컨대, 전령 RNA(mRNA), 바이러스 유래 RNA, 또는 플라스미드 DNA(pDNA)를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드는, 예컨대, 펩타이드 핵산(PNA)에서 발견되는 통상적인 포스포다이에스터 결합 또는 비통상적인 결합, 예컨대, 아마이드 결합을 포함할 수 있다.

[0128] "핵산 분자"는 폴리뉴클레오타이드에 존재하는 임의의 하나 이상의 핵산 세그먼트, 예컨대, DNA 또는 RNA 단편을 지칭한다.

[0129] "벡터" 또는 "발현 벡터"는 "발현 작제물"과 동의어이며, 표적 세포와 작동 가능하게 연결된 특정 유전자의 발현을 도입하고 지시하기 위해 사용되는 DNA 분자를 지칭한다. 벡터는 자기-복제성 핵산 구조뿐만 아니라 이것이 도입되는 숙주 세포 게놈에 혼입된 벡터일 수 있다. 발현 벡터는 발현 카세트를 포함할 수 있다. 발현 벡터는 다량의 안정한 mRNA의 전사를 가능하게 한다. 일단 발현 벡터가 표적 세포 내에 있으면, 유전자에 의해 암호화된 리보핵산 분자 또는 단백질은 세포 전사 및/또는 번역 기작에 의해 생성된다. 발현 벡터는 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 카세트를 포함할 수 있다.

[0130] "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 이러한 세포의 자손을 포함하는 외인성 핵산이 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는, 예를 들어, 계대 수와 관계없이 1차 형질전환 세포 및 1차 형질전환 세포로부터 유래된 자손을 포함하는 "형질전환체" 및 "형질전환 세포"를 포함한다.

[0131] "항체"는 가장 넓은 범위에서, 예를 들어, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중-특이성 항체, 예컨대, 이중특이

성 항체 및 목적하는 항원 결합 활성을 나타내는 항체 단편을 포함하는, 다양한 항체 구조를 포함한다. 용어 "항체"는, 예컨대, 발현 Fab 또는 항-파지 Ab에서 "ab"로 약칭될 수 있다.

[0132] "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 또는 Fab와 Fc 영역을 둘 다 포함하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭한다.

[0133] "항체 단편"은 무손상 항체가 결합하는 항원에 결합하는 무손상 항체의 일부를 포함하는 무손상 항체가 아닌 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, 다이어바디(diabody), 선형 항체, 단일쇄 항체 분자, 예컨대, scFv, 및 항체로부터 형성된 다중-특이성 항체를 포함한다. 다이어바디는 2가 또는 이중특이성일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 항체 단편은 무손항 항체의 단백질 분해뿐만 아니라 재조합 숙주 세포, 예컨대, 이콜라이(*E. coli*) 또는 파지에 의한 생성을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 기법에 의해 생성될 수 있다.

[0134] "Fab" 또는 "Fab 영역"은 일반적으로 2개의 상이한 폴리펩타이드 쇄 상에 VH, CHI, VL 및 CL 면역글로불린 도메인, 예컨대, 하나의 쇄 상에 VH-CH1 및 다른 쇄 상에 VL-CL을 포함하는 폴리펩타이드를 지칭한다. Fab는 단리에서의 이 영역, 또는 이중특이성 항체와 관련하여 이 영역을 지칭할 수 있다. Fab와 관련하여, Fab는 CHI 및 CL 도메인에 추가로 Fv 영역을 포함한다.

[0135] "Fv" 또는 "Fv 단편" 또는 "Fv 영역"은 항체 또는 "Fab"의 VL 및 VH 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 지칭한다. Fv 영역은 Fab(일반적으로 또한 불변 영역을 포함하는 2개의 상이한 폴리펩타이드)와 scFv 둘 다로서 형식화될 수 있고, 여기서, vi 및 vh 도메인은 (일반적으로 논의한 바와 같은 링커에 의해) 조합되어 scFv를 형성한다.

[0136] "단일쇄 Fv" 또는 "scFv"는 scFv 또는 scFv 도메인을 형성하기 위해 일반적으로 본 명세서에 논의된 바와 같은 scFv 링커를 이용하여 가변 경쇄 도메인에 공유적으로 부착된 가변 중쇄 도메인을 지칭한다. scFv 도메인은 폴리펩타이드의 N- 또는 C-말단에서 VL 도메인과 배향 중 하나에 있을 수 있고, VH 도메인에 대해서는 반대이다.

[0137] "효과기 기능"은 항체 Fc 영역과 Fc 수용체 또는 리간드의 상호작용으로부터 초래되는 생화학적 사건을 지칭한다. 효과기 기능은, 예를 들어, 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC), 항체-의존적 세포의 식세포작용(ADCP) 및 보체-의존적 세포독성(CDC)을 포함한다.

[0138] "Fc" 또는 "Fc 영역" 또는 "Fc 쇄"는, 일부 예에서, 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인(예를 들어, CHI)의 모두 또는 일부를 제외하고 항체의 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하며, 일부 경우에, 추가로 힌지의 모두 또는 일부를 제외하는 폴리펩타이드를 지칭한다. 따라서, Fc는 IgA, IgD 및 IgG의 마지막 2개의 불변 영역 면역글로불린 도메인(예를 들어, CH2 및 CH3)을 지칭할 수 있고, IgE 및 IgM의 마지막 3개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 선택적으로 이들 도메인에 대해 N-말단의 가요성 힌지의 모두 또는 일부를 지칭할 수 있다. IgA 및 IgM에 대해, Fc는 J 쇄를 포함할 수 있다. IgG에 대해, Fc 쇄는 면역글로불린 도메인 CH2 및 CH3(Cy2 및 Cy3), 및 선택적으로 CHI(Cy1)와 CH2(Cy2) 사이의 힌지 영역의 모두 또는 일부를 포함한다. Fc 영역의 경계는 다를 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 보통 이의 카복실-말단에 잔기 E216, C226 또는 A231을 포함하는 것으로 정의되되, 넘버링은 Kabat에서와 같이 EU 지표에 따른다. 아미노산 변형은, 예를 들어, 하나 이상의 FcγR에 또는 FcRn에 대한 결합을 변경시키기 위해 Fc 영역에 대해 이루어질 수 있다. 인간 IgG1에 대한 EU 넘버링에서, CH2-CH3 도메인은 아미노산 231 내지 447을 포함하고, 힌지는 216 내지 230이다. 따라서, Fc 쇄의 정의는 아미노산 231 내지 447(CH2-CH3) 또는 216 내지 447(힌지-CH2-CH3), 또는 이들의 단편을 모두 포함한다. Fc 단편은 일반적으로 크기에 기반한 표준 방법(예를 들어, 비변성 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피 등)을 이용하여 검출될 수 있는 바와 같은 다른 Fc 쇄 또는 Fc 단편과 이량체를 형성하는 능력을 보유하는 N- 및 C-말단 중 하나 또는 둘 다로부터 보다 소수의 아미노산을 포함할 수 있다. 인간 IgG Fc 쇄는 특정 용도를 갖고, 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터의 Fc 쇄일 수 있다.

[0139] "중쇄 불변 영역"은 인간 IgG1의 EU 넘버링, 예컨대, 아미노산 118 내지 447에서 가변 중쇄 도메인을 제외한 항체 또는 이의 단편의 CH1-힌지-CH2-CH3 부분을 지칭한다. "중쇄 불변 영역 단편"은 다른 중쇄 불변 영역과 이량체를 형성하는 능력을 보유하는 N- 및 C-말단 중 하나 또는 둘 다로부터의 보다 소수의 아미노산을 포함하는 중쇄 불변 영역을 지칭한다.

[0140] "면역글로불린"은 천연 유래 항체의 구조를 갖는 단백질을 지칭한다. 예를 들어, IgG 부류의 면역글로불린은 이황화 결합을 통해 함께 결합된 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄로 구성되는 약 150,000Da의 이형사량체 당단백질이다. N-에서 C-말단까지, 각각의 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VH) 다음

에 중쇄 불변 영역으로도 불리는 3개의 불변 도메인(CHI, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단에서 C-말단까지, 각각의 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VL) 다음에 경쇄 불변 영역으로도 불리는 불변 경쇄(CL) 도메인을 갖는다. 면역글로불린의 중쇄는 α(IgA), Ii(IgD), E(IgE), y(IgG) 또는 μ(IgM)로 불리는 5가지 부류 중 하나에 부여될 수 있으며, 이 중 일부는 ɣ1(IgG1), ɣ2(IgG2), ɣ3(IgG3), ɣ4(gG4), α1(IgA1) 및 α2(IgA2)와 같은 하위부류로 추가로 나누어질 수 있다. 면역글로불린의 경쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하여 2가지 유형, 즉, 카파(κ) 또는 람다(λ) 중 하나에 부여될 수 있다. 면역글로불린은 면역글로불린 힌지 영역을 통해 연결되는 2개의 Fab 분자 및 Fc 쇄로 본질적으로 이루어진다.

[0141] "면역접합체"는 적어도 하나의 IL-7Rαɣc 리간드 및 적어도 하나의 항원 결합 모이어티를 포함하는 폴리펩타이드 분자를 지칭한다. 면역접합체는 적어도 하나의 IL-7Rαɣc 리간드, 및 적어도 2개의 항원 결합 모이어티를 포함할 수 있다. 면역접합체는 하나 이상의 링커 서열에 의해 결합되는 적어도 하나의 IL-7Rαɣc 리간드 및 2개의 항원 결합 모이어티를 포함할 수 있다. 항원 결합 모이어티는 다양한 상호작용에 의해 그리고 다양한 입체배치에서 IL-7Rαɣc 리간드에 결합될 수 있다.

[0142] "링커"는 하나의 화합물을 다른 화합물에 결합시키는 모이어티를 지칭한다. 링커는 IL-7Rαɣc 리간드 링커, 탠덤 IL-7Rαɣc 리간드 링커 및 IL-7Rαɣc 리간드 작제물 링커를 포함할 수 있다. 링커는 합성 링커일 수 있다. 링커는 아미노산 링커일 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용에 의해 제공되는 링커는 IL-7R과 상호작용하고/하거나, 고친화도로 IL-7R에 결합하고/하거나 IL-7R을 활성화시키는 IL-7Rαɣc 리간드의 능력을 용이하게 한다. 링커는 펩타이드 또는 비-펩타이드를 포함할 수 있다. 비펩타이드 링커는, 예를 들어, 알카인 및 아자이드 작용기의 Cu(I) 촉매된 반응으로부터 유래된 트라이아졸 모이어티를 포함하는 것을 포함한다. IL-7Rαɣc 리간드 링커는 다른 IL-7R 리간드에 적어도 하나의 IL-7R 리간드, 예컨대, IL-7Rα 리간드 및/또는 Rɣc 리간드를 결합시키는 모이어티를 지칭한다. 링커는 동일한 IL-7R 리간드일 수 있거나 상이한 IL-7R 리간드일 수 있는 다른 IL-7R 리간드일 수 있다. 링커는 또한 목적하는 생리적 기능을 제공하는 하나 이상의 추가적인 모이어티에 결합할 수 있다. 링커는 2가 또는 다가일 수 있다. 링커는 가수분해적으로 안정할 수 있거나, 생리적으로 가수분해 가능하거나 또는 효소적으로 분해 가능하거나 또는 절단 가능한 결합을 포함할 수 있다. 링커는 IL-7R 리간드에 결합하여 이량체, 삼량체 또는 보다 고차의 다중-리간드 펩타이드(헤테로머) 및 화합물을 형성할 수 있다.

[0143] 리간드 링커는 2가 또는 다가일 수 있다. 리간드 링커는 가수분해적으로 안정할 수 있거나, 생리적으로 가수분해 가능하거나 또는 효소적으로 분해 가능한 리간드 결합을 포함할 수 있다. 리간드 링커는 IL-7Rα 리간드에 결합하여 이량체, 삼량체 또는 보다 고차의 다중-리간드 펩타이드(헤테로머) 및 화합물을 형성할 수 있다. 리간드 링커는 펩타이딜 리간드 링커 또는 화학적 리간드 링커일 수 있다. IL-7Rαɣc 리간드는 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 및 적어도 하나의 Rɣc 리간드를 포함하는 모이어티를 지칭한다.

[0144] "가요성 링커"는 가요성 아미노산, 예컨대, 글리신 및 세린을 포함하는 펩타이딜 링커를 지칭한다. 가요성 링커는, 예를 들어, 1 내지 100개의 아미노산, 예컨대, 1 내지 50, 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 10, 또는 1 내지 5개의 아미노산을 포함할 수 있고, 각각의 아미노산은 글리신 및 세린으로부터 독립적으로 선택된다. 가요성 링커의 예는 $(G)_n$(서열번호 9380), $(GS)_n$(서열번호 9381), $(GGS)_n$(서열번호 9382), $(GGGS)_n$(서열번호 9383) 또는 $(GGGGS)_n$(서열번호 9384)(여기서, n은 1 내지 20의 정수일 수 있음); $(G)_n$(서열번호 9385), $(GS)_n$(서열번호 9386), $(GGS)_n$(서열번호 9387), $(GGGS)_n$(서열번호 9388) 또는 $(GGGGS)_n$(서열번호 9389)(여기서, n은 1 내지 10의 정수일 수 있음); 또는 $(G)_n$(서열번호 9390), $(GS)_n$(서열번호 9391), $(GGS)_n$(서열번호 9392), $(GGGS)_n$(서열번호 9393) 또는 $(GGGGS)_n$(서열번호 9394)(여기서, n은 1 내지 5의 정수일 수 있음)을 포함한다. (가요성 링커는 아미노산 서열, 예를 들어, (GGGGS)(서열번호 9395), (GGGGS)2(서열번호 9396), (GGGGS)3(서열번호 9397), (GGGGS)4(서열번호 9398), (GG)(서열번호 9399), (GGG)(서열번호 9400), (GGGGG)(서열번호 9401), (GGS)(서열번호 9402), (GGGS)(서열번호 9403), (GGGGSGG)(서열번호 9404), (GGS)2(서열번호 9405), (G)5(서열번호 9406) 또는 (GS)10(서열번호 9407)을 가질 수 있다.

[0145] "강성 링커"는 프롤린이 풍부하고 다른 아미노산, 예컨대, 알라닌, 라이신 및/또는 글루탐산을 포함할 수 있는 펩타이딜 링커를 지칭한다. 강성 링커는, 예를 들어, 1 내지 100개의 아미노산, 예컨대, 1 내지 50, 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 10, 또는 1 내지 5개의 아미노산을 포함할 수 있고, 각각의 아미노산은 프롤린, 알라닌, 라이신 및 글루탐산으로부터 독립적으로 선택된다. 강성 링커는, 예를 들어, 1 내지 100개의 아미노산, 예컨대, 1 내지 50, 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 10, 또는 1 내지 5개의 아미노산을 포함할 수

있고, 각각의 아미노산은 프롤린 및 알라닌으로부터 독립적으로 선택된다. 강성 링커는 서열$(P)_n$(서열번호 9420) 또는 $(PA)_n$(서열번호 9421)을 가질 수 있고, 여기서, n은 1 내지 20의 정수이다. 강성 링커는 서열$(P)_n$(서열번호 9422) 또는 $(PA)_n$(서열번호 9423)을 가질 수 있고, n은 1 내지 10의 정수이다. 강성 링커는 서열$(P)_n$(서열번호 9424) 또는 $(PA)_n$(서열번호 9425)을 가질 수 있고, n은 1 내지 5의 정수이다. 강성 링커는 서열$(PA)_5$(서열번호 9426), $(PA)_7$(서열번호 9427) 또는 $(PA)_{10}$(서열번호 9428)을 가질 수 있다.

[0146] "단백질"은 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드 및 펩타이드를 포함하는 적어도 2개의 공유적으로 부착된 아미노산을 지칭한다. 또한, 항체를 구성하는 폴리펩타이드는 하나 이상의 측쇄 또는 말단의 합성 유도체화, 글리코실화, 페길화, 원형 순열, 고리화, 다른 분자에 대한 링커, 단백질 또는 단백질 도메인에 대한 융합, 및 펩타이드 태그 또는 표지의 첨가를 포함할 수 있다. 생물학적으로 기능성인 분자가 둘 이상의 단백질을 포함할 때, 각 단백질은 "단량체"로 또는 "서브유닛"으로 또는 "도메인"으로 지칭될 수 있고; 생물학적으로 기능성인 분자는 "복합체"로 지칭될 수 있다.

[0147] "아미노산 서열 유사성"은 서열의 하나 이상의 아미노산이 화학적으로 유사한 아미노산으로 대체된 아미노산 서열을 지칭한다. 화학적으로 유사한 아미노산의 예는 (a) 작은 소수성 측쇄를 갖는 아미노산, 예컨대, 알라닌(A), 글리신(G), 프롤린(P), 세린(S) 또는 트레오닌(T); (b) 하이드록실-함유 측쇄를 갖는 아미노산, 예컨대, 세린(S), 트레오닌(T) 또는 타이로신(Y); (c) 산성 측쇄를 갖는 아미노산, 예컨대, 아스파르테이트(D) 또는 글루타메이트(E); (d) 극성-중성 측쇄를 갖는 아미노산, 예컨대, 히스티딘(H), 아스파라긴(N), 글루타민(Q), 세린(S), 트레오닌(T) 또는 타이로신(Y); (e) 염기성 측쇄를 갖는 아미노산, 예컨대, 아르기닌(R), 라이신(K) 또는 히스티딘(H); (f) 거대 소수성 측쇄를 갖는 아미노산, 예컨대, 아이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(V), 페닐알라닌(F), 타이로신(Y) 또는 트립토판(W); 및 (g) 페닐알라닌(F), 히스티딘(H), 트립토판(W) 또는 타이로신(Y)을 포함하는 방향족 측쇄를 갖는 아미노산을 포함한다. 화학적으로 유사한 아미노산은 천연 유래 아미노산 또는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다.

[0148] "서열 유사성 백분율(%)"은 대상 결합 화합물 및 기준 결합 화합물에서 동일한 아미노산의 수를 비교함으로써 결정된다. 본 개시내용에 의해 제공된 결합 화합물은, 예를 들어, 참조 결합 화합물에 대해 70% 초과, 80% 초과 또는 90% 초과의 서열 유사성을 포함할 수 있다. 예를 들어, 서열번호 1130을 갖는 참조 결합 화합물에 기반하여, 서열번호 1131 내지 1136을 갖는 결합 화합물은 참조 펩타이드의 아미노산이 아미노산, 알라닌으로 치환 또는 대체된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산을 갖는다. 서열번호 1131 내지 1136을 갖는 결합 화합물은 참조 펩타이드의 아미노산 서열에 대해 각각 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 70%의 서열 유사성을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0149]

서열번호 1130	Y	P	C	W	L	A	R	V	G	E	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
서열번호 1131	A	P	C	W	L	A	R	V	G	E	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
서열번호 1132	A	P	C	A	L	A	R	V	G	E	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
서열번호 1133	A	P	C	A	L	A	A	V	G	E	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
서열번호 1134	A	P	C	A	L	A	A	V	G	A	L	C	D	L	D	S	G	D	V	H
서열번호 1135	A	P	C	A	L	A	A	V	G	A	L	C	D	L	A	S	G	D	V	H
서열번호 1136	A	P	C	A	L	A	A	V	G	A	L	C	D	L	A	A	G	D	V	H

[0150] 본 개시내용에 의해 제공되는 결합 화합물은 참조 아미노산 서열의 1 내지 5개의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환되는 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0151] 예를 들어, 참조 결합 화합물로부터 유래된 결합 화합물은 1 내지 5개의 아미노산 치환, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2개의 아미노산 치환을 갖는다. 예를 들어, 참조 결합 화합물로부터 유래된 결합 화합물은 1개의 아미노산, 2개의 아미노산 치환, 3개의 아미노산 치환, 4개의 아미노산 치환 또는 5개의 아미노산 치환을 갖는다.

[0152] 아미노산 치환은 다른 아미노산 치환과 독립적일 수 있다.

[0153] 각각의 아미노산 치환은 독립적으로 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0154] 보존적 아미노산 치환은 다음의 아미노산 치환 중 하나를 지칭한다: 알라닌(A), 글리신(G), 프롤린(P), 세린(S) 또는 트레오닌(T)을 포함하는 작은 소수성 측쇄를 갖는 아미노산; 세린(S), 트레오닌(T) 또는 타이로신(Y)을 포함하는 하이드록실-함유 측쇄를 갖는 아미노산; 아스파르테이트(D) 또는 글루타메이트(E)를 포함하는 산성 측쇄를 갖는 아미노산; 히스티딘(H), 아스파라긴(N), 글루타민(Q), 세린(S), 트레오닌(T) 또는 타이로신(Y)을 포함

하는 극성-중성 측쇄를 갖는 아미노산; 아르기닌(R), 라이신(K) 또는 히스티딘(H)을 포함하는 염기성 측쇄를 갖는 아미노산; 아이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(V), 페닐알라닌(F), 타이로신(Y) 또는 트립토판(W)을 거대 소수성 측쇄를 갖는 아미노산; 및 페닐알라닌(F), 히스티딘(H), 트립토판(W) 또는 타이로신(Y)을 포함하는 방향족 측쇄를 갖는 아미노산.

[0155] 예를 들어, 참조 결합 화합물은 서열번호 1120의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

서열번호 1120	Y	W	C	W	M	A	Q	V	G	E	L	C	D	L
서열번호 1121	Y	H	C	W	M	A	Q	V	G	E	L	C	D	L
서열번호 1122	Y	H	C	W	M	G	Q	V	G	E	L	C	D	L
서열번호 1123	Y	H	C	W	M	G	Q	M	G	E	L	C	D	L
서열번호 1124	Y	H	C	W	M	G	Q	M	G	E	L	C	E	L
서열번호 1125	Y	H	C	W	M	G	Q	M	G	E	L	C	E	M

[0156]

[0157] 서열번호 1121 내지 1125를 갖는 결합 화합물은, 서열번호 1120을 갖는 참조 결합 화합물이 1 내지 5개의 보존적 아미노산 치환 각각으로부터 치환된 결합 화합물을 나타낸다.

[0158] 본 개시내용에 의해 제공된 결합 화합물은 절단된 결합 화합물을 포함할 수 있다. 절단된 결합 화합물은, 1 내지 5개의 아미노산이 대응하는 참조 결합 화합물의 N-말단, C-말단, 또는 N-말단과 C-말단 둘 다로부터 독립적으로 제거된 결합 화합물을 지칭한다. 대응하는 참조 결합 화합물로부터의 절단된 결합 화합물은 참조 결합 화합물의 N-말단, C-말단으로부터, 또는 N-말단과 C-말단 둘 다로부터 독립적으로 제거된 1 내지 5개의 아미노산, 예컨대, 1 내지 4개의 아미노산, 1 내지 3개의 아미노산, 또는 1 내지 2개의 아미노산을 독립적으로 가질 수 있다. 대응하는 참조 결합 화합물로부터 유래된 절단된 결합 화합물은 참조 결합 화합물의 N-말단, C-말단으로부터 또는 N-말단과 C-말단 둘 다로부터 제거된 1개의 아미노산, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산 또는 5개의 아미노산을 독립적으로 가질 수 있다.

[0159] 예를 들어, 참조 결합 화합물은 서열번호 1100의 아미노산 서열을 가질 수 있다. 서열번호 1100의 참조 결합 화합물로부터 유래된 절단된 결합 화합물의 예는 서열번호 1101 내지 1108의 아미노산 서열의 절단된 결합 화합물을 포함한다.

서열번호 1100	M	G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	D
서열번호 1101		G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	D
서열번호 1102			F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	D
서열번호 1103				Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	D
서열번호 1104	M	G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	
서열번호 1105	M	G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S		
서열번호 1106	M	G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L			
서열번호 1107		G	F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L	S	V	
서열번호 1108			F	Y	P	C	W	T	A	Q	L	G	E	L	C	D	L			

[0160]

[0161] 서열번호 1101 내지 1103의 절단된 결합 화합물은 참조 결합 화합물의 N-말단으로부터 제거된 아미노산을 갖고; 서열번호 1104 내지 1106의 절단된 결합 화합물은 참조 결합 화합물의 C-말단으로부터 제거된 아미노산을 갖고; 서열번호 1107 내지 1108의 절단된 결합 화합물은 참조 결합 화합물의 N-말단과 C-말단 둘 다로부터 제거된 아미노산을 갖는다.

[0162] 다른 예로서, 참조 결합 화합물은 하기 식의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

[0163] $$-X^{500}-X^{501}-C-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C-X^{510}-X^{511}- \quad (A)$$

[0164] 여기서, 각각의 -X-는 독립적으로 아미노산을 나타낸다. 식 (A1) 내지 (A5)의 아미노산 서열은 식 (A)의 아미노산 서열을 포함하는 참조 결합 화합물로부터 유래된 절단된 결합 화합물을 나타낸다:

$$-X^{501}-C-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C-X^{510}-X^{511}- \quad (A1)$$

$$-C-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C-X^{510}-X^{511}- \quad (A2)$$

$$-C-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C- \quad (A3)$$

$$-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}-C-X^{510}- \quad (A4)$$

$$-X^{502}-X^{503}-X^{504}-X^{505}-X^{506}-X^{507}-X^{508}-X^{509}- \quad (A5)$$

[0165]

[0166] 본 개시내용에 의해 제공되는 결합 화합물은, 1 내지 3개의 글리신이 참조 결합 화합물의 N-말단, C-말단, 또는 N-말단과 C-말단 둘 다에 독립적으로 결합된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0167] 예를 들어, 참조 결합 화합물은 서열번호 1110을 가질 수 있다. 서열번호 1111 내지 1113을 갖는 결합 화합물은 각각 참조 결합 화합물의 N-말단에 결합된 1 내지 3개의 글리신을 갖고; 서열번호 1114 내지 1116을 갖는 결합 화합물은 각각 참조 결합 화합물의 C-말단에 결합된 1 내지 3개의 글리신을 갖고; 서열번호 1117 내지 1118을 갖는 결합 화합물은 독립적으로 참조 결합 화합물의 N-말단과 C-말단 둘 다에 결합된 1 또는 2개의 글리신을 갖는다.

[0168]

서열번호 1110				K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L
서열번호 1111			G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L
서열번호 1112		G	G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L
서열번호 1113	G	G	G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L
서열번호 1114				K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L	G
서열번호 1115				K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L	G	G
서열번호 1116				K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L	G	G	G
서열번호 1117			G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L	G		
서열번호 1118		G	G	K	Y	C	G	F	A	Q	L	G	E	L	C	V	L	G		

[0169] 결합 화합물은, 1 내지 3개의 글리신이 참조 절단된 결합 화합물의 N-말단, C-말단, 또는 N-말단과 C-말단 둘 다에 독립적으로 결합된 절단된 화합물을 포함할 수 있다.

[0170] "IL-7Rα 결합 화합물"은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드, 본 개시내용에 의해 제공된 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 및 본 개시내용에 의해 제공된 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 및 적어도 하나의 Rγc 리간드를 포함하는 작제물을 지칭한다.

[0171] "IL-7R", "IL-7Rα 서브유닛" 및 "Rγc 서브유닛"은 각각 포유류 "IL-7R", "IL-7Rα 서브유닛" 및 "Rγc 서브유닛", 예컨대, 각각 인간 IL-7R, 인간 IL-7Rα 서브유닛 및 Rγc 서브유닛을 지칭한다.

[0172] 재조합 "IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질"은 단일 재조합 폴리펩타이드를 생성하기 위해 IL-7Rαγc 리간드의 번역 리딩 프레임이 다른 단백질, 즉, IL-7Rαγc 리간드 융합 상대의 프레임에 융합되는 재조합 DNA 기술에 의해 생성된 단백질을 지칭한다. IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질은 하나 이상의 IL-7Rα 리간드 및 하나 이상의 Rγc 리간드를 포함할 수 있다. IL-7Rαγc 리간드-융합 상대는 IL-7Rαγc 리간드가 Fc 구조의 C-말단 중 하나 또는 둘 다에 부착된 IgG 분자의 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 펩타이딜 링커 아미노산 서열이 IL-7Rαγc 리간드 또는 융합 단백질 상대 중 하나로부터 유래되지 않도록, IL-7Rαγc 리간드-융합 단백질은 융합 단백질 상대에 IL-7Rαγc 리간드를 결합시키는 아미노산 서열과 같은 펩타이딜 링커를 포함할 수 있다. 이러한 링커는 작제물 링커로 지칭된다. 작제물 링커는, 단백질 발현을 개선시키고/시키거나 두 융합 상대의 보다 양호한 생물활성을 가능하게 하기 위해 적절한 단백질 접힘 및 구성성분 단백질 모이어티의 안정성을 촉진하도록 융합 단백질에 스페이서로서 혼입될 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, 가요성 펩타이드 및/또는 강성의 펩타이드를 포함할 수 있다. 작제물 링커는 화학적 작제물 링커일 수 있다.

[0173] "적어도 하나"라는 표현은 "하나 이상"을 지칭한다. 예를 들어, "적어도"라는 표현은 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2를 지칭할 수 있다. 예를 들어, "적어도 하나"라는 표현은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10을 지칭할 수 있다.

[0174] 이제 화합물, 조성물 및 방법의 특정 실시형태에 대해 상세하게 언급한다. 개시된 실시형태는 청구범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 대조적으로, 청구범위는 모든 대안, 변형 및 균등물을 아우르는 것으로 의도된다.

[0175] 본 개시내용은 IL-7Rαγc 리간드, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 포함하는 IL-7Rαγc 결합 화합물에 관한 것이다. IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7R 작용제, 부분적 작용제 또는 길항제일 수 있다.

[0176] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rα 및 Rγc 리간드에 결합하는 IL-7Rα 리간드, Rγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함한다. IL-7Rαγc 리간드는 IL-7R 작용제, 부분적 IL-7R 작용제, 또는 IL-7R 길항제일 수 있다.

[0177] 본 개시내용에 의해 제공되는 탠덤 IL-7Rαγc 리간드는 하나 이상의 탠덤 링커에 의해 함께 결합된 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함한다.

[0178] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 작제물은 중합체, 단백질, Fc-단편, 면역글로불린 단편 또는 항체와 같은 작제물 상대로서 지칭되는 다른 분자에 결합된 적어도 하나의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 작제물은 또한 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 및 적어도 하나의 Rγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0179] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7Rα 서브유닛 및/또는 Rγc 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 결합할 수 있는 화합물을 포함하고, 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 100nM 미만 또는 10nM 미만의 IC_{50}로 독특한 결합 부위에 결합한다.

[0180] IL-7Rαγc 결합 화합물은 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드를 포함할 수 있다. 적합한 IL-7Rα 리간드의 예는 전문이 참조에 의해 원용되는 2020년 2월 3일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/969,432호(발명의 명칭: *IL-7R-Alpha Binding Compounds*)에 기재되어 있다.

[0181] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 인간 IL-7Rα 서브유닛에 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 0.1μM 미만 또는 0.01μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0182] IL-7Rα 리간드는 인간 IL-7Rα 서브유닛에 1pM 내지 100μM, 10pM 내지 10μM, 100pM 내지 1μM, 0.001μM 내지 1μM, 또는 0.01μM 내지 1μM의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0183] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 포유류 IL-7Rα 서브유닛에 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 0.1μM 미만 또는 0.01μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0184] IL-7Rα 리간드는 포유류 IL-7Rα 서브유닛에 1pM 내지 100μM, 10pM 내지 10μM, 100pM 내지 1μM, 0.001μM 내지 1μM, 또는 0.01μM 내지 1μM의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0185] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 인간 IL-7Rα 서브유닛 및 인간 Rγc 서브유닛에 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 0.1μM 미만 또는 0.01μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0186] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 식 (1)(서열번호 389)의 아미노산 서열, 식 (1a)(서열번호 390)의 아미노산 서열, 식 (1b)(서열번호 391)의 아미노산 서열 또는 식 (1c)(서열번호 392)의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

$$-X^{201}-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}-X^{216}- \quad (1)$$

$$-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}- \quad (1a)$$

$$-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}- \quad (1b)$$

$$-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}- \quad (1c)$$

[0187]

[0188] 여기서,

[0189] X^{201}은 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고;

[0190] X^{202}는 작은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 시스테인으로부터 선택될 수 있으며;

[0191] X^{203}은 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고;

[0192] X^{204}는 염기성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 시스테인으로부터 선택될 수 있으며;

[0193] X^{205}는 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 작은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고;

[0194] X^{206}은 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 산성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있으며;

[0195] X^{207}은 산성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고;

[0196] X^{208}은 산성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 작은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있으며;

[0197] X^{209}는 작은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있으며;

[0198] X^{210}은 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 작은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고;

[0199] X^{211}은 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고;

[0200] X^{212}는 극성/중성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고;

[0201] X^{213}은 시스테인으로부터 선택될 수 있으며;

[0202] X^{214}는 작은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있으며;

[0203] X^{215}는 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고;

[0204] X^{216}은 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있다.

[0205] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{201}은 H, I, Q 및 V로부터 선택될 수 있다.

[0206] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{201}은 I, Q 및 V로부터 선택될 수 있다.

[0207] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{201}은 I일 수 있다.

[0208] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{202}는 C, P 및 R로부터 선택될 수 있다.

[0209] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{202}는 C 및 P로부터 선택될 수 있다.

[0210] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{203}은 I, K, L, S, V 및 W로부터 선택될 수 있다.

[0211] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{203}은 W일 수 있다.

[0212] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{204}는 C 및 H로부터 선택될 수 있다.

[0213] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{204}는 C일 수 있다.

[0214] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{205}는 A, I, L, M, T 및 W로부터 선택될 수 있다.

[0215] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{205}는 T 및 W로부터 선택될 수 있다.

[0216] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{206}은 D, L 및 W로부터 선택될 수 있다.

[0217] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{206}은 D 및 L로부터 선택될 수 있다.

[0218] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{207}은 D, I, L 및 Q로부터 선택될 수 있다.

[0219] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{207}은 D 및 L로부터 선택될 수 있다.

[0220] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{207}은 D일 수 있다.

[0221] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{208}은 D, E 및 P로부터 선택될 수 있다.

[0222] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{208}은 E 및 P로부터 선택될 수 있다.

[0223] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{208}은 P일 수 있다.

[0224] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{209}는 G, S 및 T로부터 선택될 수 있다.

[0225] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{209}는 G 및 S로부터 선택될 수 있다.

[0226] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{209}는 G일 수 있다.

[0227] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{210}은 A, G, L 및 S로부터 선택될 수 있다.

[0228] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{210}은 L 및 S로부터 선택될 수 있다.

[0229] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{211}은 F, I, L 및 M으로부터 선택될 수 있다.

[0230] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{211}은 L일 수 있다.

[0231] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{212}는 G, H, L, N, Q 및 S로부터 선택될 수 있다.

[0232] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{212}는 Q 및 S로부터 선택될 수 있다.

[0233] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{212}는 Q일 수 있다.

[0234] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{213}은 C일 수 있다.

[0235] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{214}는 A, E, I, L, S, T 및 V로부터 선택될 수 있다.

[0236] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{214}는 A 및 V로부터 선택될 수 있다.

[0237] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{215}는 F, R, W 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0238] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{215}는 W일 수 있다.

[0239] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{216}은 E, L, Q 및 W로부터 선택될 수 있다.

[0240] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, X^{216}은 L일 수 있다.

[0241] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서, IL-7Rα 리간드는 바로 앞의 서른다섯(35)개 단락에 정의된 바와 같은 X^{201} 내지 X^{216}의 임의의 조합에 의해 정의될 수 있다.

[0242] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서,

[0243] X^{201}은 H, I, Q 및 V로부터 선택될 수 있고;

[0244] X^{202}는 C, P 및 R로부터 선택될 수 있으며;

[0245] X^{203}은 I, K, L, S, V 및 W로부터 선택될 수 있고;

[0246] X^{204}는 C 및 H로부터 선택될 수 있으며;

[0247] X^{205}는 A, I, L, M, T 및 W로부터 선택될 수 있고;

[0248] X^{206}은 D, L 및 W로부터 선택될 수 있으며;

[0249] X^{207}은 D, I, L 및 Q로부터 선택될 수 있고;

[0250] X^{208}은 D, E 및 P로부터 선택될 수 있으며;

[0251] X^{209}는 G, S 및 T로부터 선택될 수 있고;

[0252] X^{210}은 A, G, L 및 S로부터 선택될 수 있으며;

[0253] X^{211}은 F, I, L 및 M으로부터 선택될 수 있고;

[0254] X^{212}는 G, H, L, N, Q 및 S로부터 선택될 수 있으며;

[0255] X^{213}은 C일 수 있으며;

[0256] X^{214}는 A, E, I, L, S, T 및 V로부터 선택될 수 있으며;

[0257] X^{215}는 F, R, W 및 Y로부터 선택될 수 있고;

[0258] X^{216}은 E, L, Q 및 W로부터 선택될 수 있다.

[0259] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서,

[0260] X^{201}은 I, Q 및 V로부터 선택될 수 있고;

[0261] X^{202}는 C 및 P로부터 선택될 수 있으며;

[0262] X^{203}은 W일 수 있고;

[0263] X^{204}는 C 및 H로부터 선택될 수 있으며;

[0264] X^{205}는 T 및 W로부터 선택될 수 있고;

[0265] X^{206}은 D 및 L로부터 선택될 수 있으며;

[0266] X^{207}은 D 및 L로부터 선택될 수 있으며;

[0267] X^{208}은 E 및 P로부터 선택될 수 있으며;

[0268] X^{209}는 G 및 S로부터 선택될 수 있고;

[0269] X^{210}은 L 및 S로부터 선택될 수 있으며;

[0270] X^{211}은 L일 수 있고;

[0271] X^{212}는 Q 및 S로부터 선택될 수 있으며;

[0272] X^{213}은 C일 수 있으며;

[0273] X^{214}는 A 및 V로부터 선택될 수 있고;

[0274] X^{215}는 W일 수 있고;

[0275] X^{216}은 L일 수 있다.

[0276] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서,

[0277] X^{201}은 I일 수 있고;

[0278] X^{202}는 C 및 P로부터 선택될 수 있으며;

[0279] X^{203}은 W일 수 있고;

[0280] X^{204}는 C 및 H로부터 선택될 수 있으며;

[0281] X^{205}는 T 및 W로부터 선택될 수 있고;

[0282] X^{206}은 D 및 L로부터 선택될 수 있으며;

[0283] X^{207}은 D일 수 있고;

[0284] X^{208}은 P일 수 있고;

[0285] X^{209}는 G일 수 있고;

[0286] X^{210}은 L 및 S로부터 선택될 수 있으며;

[0287] X^{211}은 L일 수 있고;

[0288] X^{212}는 Q일 수 있으며;

[0289] X^{213}은 C일 수 있으며;

[0290] X^{214}는 A 및 V로부터 선택될 수 있으며;

[0291] X^{215}는 W일 수 있고;

[0292] X^{216}은 L일 수 있다.

[0293] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서,

[0294] X^{201}은 Q일 수 있으며;

[0295] X^{202}는 C일 수 있고;

[0296] X^{203}은 I, L, K 및 V로부터 선택될 수 있고;

[0297] X^{204}는 H일 수 있으며;

[0298] X^{205}는 W일 수 있고;

[0299] X^{206}은 D일 수 있고;

[0300] X^{207}은 I 및 L로부터 선택될 수 있고;

[0301] X^{208}은 E일 수 있으며;

[0302] X^{209}는 S 및 T로부터 선택될 수 있고;

[0303] X^{210}은 L일 수 있고;

[0304] X^{211}은 L일 수 있고;

[0305] X^{212}는 G, L, N 및 S로부터 선택될 수 있으며;

[0306] X^{213}은 C일 수 있으며;

[0307] X^{214}는 I, L 및 V로부터 선택될 수 있고;

[0308] X^{215}는 R일 수 있고;

[0309] X^{216}은 E일 수 있다.

[0310] 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서,

[0311] X^{201}은 I 및 V로부터 선택될 수 있으며;

[0312] X^{202}는 P일 수 있고;

[0313] X^{203}은 W일 수 있고;

[0314] X^{204}는 C일 수 있으며;

[0315] X^{205}는 T일 수 있고;

[0316] X^{206}은 L일 수 있으며;

[0317] X^{207}은 D일 수 있고;

[0318] X^{208}은 P일 수 있으며;

[0319] X^{209}는 G일 수 있고;

[0320] X^{210}은 L 및 S로부터 선택될 수 있으며;

[0321] X^{211}은 L일 수 있고;

[0322] X^{212}는 Q일 수 있으며;

[0323] X^{213}은 C일 수 있으며;

[0324] X^{214}는 A일 수 있고;

[0325] X^{215}는 W로부터 선택될 수 있고;

[0326] X^{216}은 L일 수 있다.

[0327] IL-7Rα 리간드는 서열번호 393 내지 서열번호 410 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

서열번호 393	H C L H W N I E T L M S C V Y G N F E E
서열번호 394	H C K H W D L E S L L L C V
서열번호 395	H L G V P W C T L D P G S I Q C A W L A K H
서열번호 396	I R S C L W Q P G A L H C T W W A E E E P V
서열번호 397	I P W C L L D P G G L Q C V W L
서열번호 398	K A G S W F I P W C T L D P G S L Q C A F L
서열번호 399	N P F R S V V P W C A L D P G S L Q C A W L
서열번호 400	Q C I H W D I E T L L S C V
서열번호 401	Q C I H W D L E S L L N C L R E L K E P
서열번호 402	Q C V H W D L D T L F G C I R E Q L E L
서열번호 403	R H F D D I I P W C T L D P G S L Q C A Y L
서열번호 404	S A K V L K Q C L H W D L E S L L S C L
서열번호 405	S L T V P W C T L D P G S M Q C A W L Q N R
서열번호 406	V P W C M L D P G S M Q C A W L
서열번호 407	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
서열번호 408	W V T I P W C I L D P G S L Q C E W Q T K V
서열번호 409	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H
서열번호 410	Y R S G H G I P W C M L D P G G L Q C S W L

[0328]

[0329] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 서열번호 389 내지 410 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0330] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 서열번호 389 내지 410 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 389 내지 410 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N- 말단과 C-말단 둘 다에서 1 내지 5개의 글리신(G)(서열번호 9390)을 독립적으로 포함할 수 있다.

[0331] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 서열번호 389 내지 410 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 389 내지 410 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0332] IL-7Rα 리간드는 서열번호 389 내지 410 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열 유사성을 포함할 수 있다.

[0333] 서열번호 389 내지 410 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드는 파지 ELISA 경쟁 분석을 이용하여 결정한 바와 같이 10μM 미만의 IC_{50}로 hIL-7Rα 서브유닛에 결합되었다.

[0334] 본 개시내용에 의해 제공된 특정 IL-7Rα 리간드는 IL-7이 결합하는 IL-7Rα 서브유닛 상의 결합 부위와 상이한 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 결합할 수 있다.

[0335] 서열번호 5, 43, 104, 146 및 313을 갖는 IL-7Rα 리간드는 IL-7Rα에 대한 IL-7 결합과 경쟁적으로 결합하지 않는데, 이는 이들 화합물에 대한 IL-7Rα 리간드 결합 부위가 IL-7의 결합 부위와 별개라는 것을 나타낸다. IL-7Rα 리간드의 이런 그룹은 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 10μM 미만의 IC_{50}으로 결합한다.

[0336] IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위는 적어도 다음의 특성을 특징으로 할 수 있다: (1) IL-7Rα 리간드의 그룹은 IL-7Rα 서브유닛 상의 각각의 독특한 결합 부위에 10μM 미만의 IC_{50}으로 결합하고; (2) 그룹 내의 IL-7Rα 리간드의 각각은 그룹 내의 다른 IL-7Rα 리간드 각각과 경쟁적으로 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 결합하고; (3) 서열번호 965의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드는 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 결합에 대해 IL-7Rα 리간드 그룹 내의 펩타이드와 경쟁하지 않으며; 그리고 (4) 서열번호 5, 43, 104, 146 및 313를 갖는 IL-7Rα 리간드는 IL-7Rα에 대한 IL-7 결합과 경쟁적으로 결합하지 않는데, 이는 이런 IL-7Rα 리간드 결합 부위가 IL-7의 결합 부위와 별개라는 것을 나타낸다.

[0337] IL-7Rα 리간드의 그룹은 적어도, 서열번호 5, 43, 104, 146 및 313 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 IL-7Rα 리간드를 포함한다.

[0338] 이들 IL-7Rα 리간드에 대한 IL-7Rα 서브유닛의 독특한 결합 부위는, 예를 들어, 실시예 12에서 기재하는 바와

같은 경쟁적 결합 분석을 이용하여 특성규명될 수 있다.

[0339] IL-7Rα 리간드는 서열번호 420 내지 서열번호 486 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

서열번호 420	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	
서열번호 421	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	A	L	R	Q	M	
서열번호 422	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	F	L	R	Q	M	
서열번호 423	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	Y	L	R	Q	M	
서열번호 424	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	H	L	R	Q	M	
서열번호 425	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	A	R	Q	M	
서열번호 426	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	I	R	Q	M	
서열번호 427	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	V	R	Q	M	
서열번호 428	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	A	Q	M	
서열번호 429	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	K	Q	M	
서열번호 430	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	H	Q	M	
서열번호 431	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	A	M	
서열번호 432	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	A	
서열번호 433	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	A	A	
서열번호 434	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	A	A	A	

서열번호 420			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M
서열번호 435			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	
서열번호 436			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R		
서열번호 437			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L			
서열번호 438			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W				
서열번호 439			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G
서열번호 440			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G	G	
서열번호 441			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	G		
서열번호 442			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	G			
서열번호 443			I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	G	G				
서열번호 444	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M		
서열번호 445	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q			
서열번호 446	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R				
서열번호 447	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L					
서열번호 448	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W						
서열번호 449	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	M	G	G
서열번호 450	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G	G	
서열번호 451	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	G		
서열번호 452	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	G			
서열번호 453	G	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	G	G				

[0340]

서열번호 407 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
서열번호 454 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 455 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
서열번호 456 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 457 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
서열번호 458 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R
서열번호 459 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R M
서열번호 460 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
서열번호 461 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R
서열번호 462 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R M
서열번호 463 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W A R Q M
서열번호 464 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W A R Q M G G
서열번호 465 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W A R Q M
서열번호 466 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W A R Q M G G
서열번호 467 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W V R Q M
서열번호 468 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W V R Q M G G
서열번호 469 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W V R Q M
서열번호 470 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W V R Q M G G
서열번호 471 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W I R Q M
서열번호 472 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W I R Q M G G
서열번호 473 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W I R Q M
서열번호 474 G G V H R I P W C T L D P G G L Q C A W I R Q M G G

[0341]

서열번호 475 I E G R G G Q C I H W D I E T L L S C V
서열번호 476 I E G R G G V P W C T L D P G S L Q C A W F
서열번호 477 I E G R G G R Y E C A D L P G G L H C E F R
서열번호 478 R S C L W Q P G A L H C T W W A E E E P V
서열번호 479 G G I E G R G G Q C I H W D I E T L L S C V
서열번호 480 G G I E G R G G V P W C T L D P G S L Q C A W F
서열번호 481 G G I E G R G G R Y E C A D L P G G L H C E F R
서열번호 482 G G R S C L W Q P G A L H C T W W A E E E P V
서열번호 483 Q C V H W D L D T L F G C I R E Q L E L G G
서열번호 484 G G Q C V H W D L D T L F G C I R E Q L E L
서열번호 485 G G Q C V H W D L D T L F G C I R E Q L E L G G
서열번호 486 G G H L G V P W C T L D P G S I Q C A W L A K H G G

[0342]

[0343] 서열번호 407 및 454에 기반한 절단된 IL-7Rα 리간드의 예는 하기를 포함한다:

서열번호 407 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
서열번호 454 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 457 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
서열번호 458 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R
서열번호 514 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L
서열번호 487 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W
서열번호 488 V H R I P W C T L D P G G L Q C A
서열번호 489 V H R I P W C T L D P G G L Q C
서열번호 454 V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 490 H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 491 R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 492 I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 493 P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 494 W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 495 C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G

[0344]

[0345] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rα 리간드는 식 (2)의 아미노산 서열(서열번호 500), 식 (2a)의 아미노산 서열(서열번호 501), 식 (2b)의 아미노산 서열(서열번호 502), 식 (2c)의 아미노산 서열(서열번호 503), 식 (2d)의 아미노산 서열(서열번호 504), 식 (2e)의 아미노산 서열(서열번호 505), 식 (2f)의 아미노산 서열(서열번호 506) 또는 식 (2g)의 아미노산 서열(서열번호 507)을 포함할 수 있다:

[0346]

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}- \quad (2)$$

$$-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}- \quad (2a)$$

$$-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X2^{18}-X^{219}- \quad (2b)$$

$$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}- \quad (2c)$$

$$—X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}- \quad (2d)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}- \quad (2e)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L- \quad (2f)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-X^{210}-L-Q-C-A-W-L- \quad (2g)$$

[0347] 여기서,

[0348] X^{198}은 A, G, P, S, T 및 V로부터 선택되고;

[0349] X^{199}는 F, H, W 및 Y로부터 선택되며;

[0350] X^{200}은 A, G, H, K, P, R, S 및 T로부터 선택되고;

[0351] X^{210}은 A, G, P, S 및 T로부터 선택되며;

[0352] X^{217}은 A, G, H, K, P, R, S 및 T로부터 선택되고;

[0353] X^{218}은 아미노산 및 단일 결합으로부터 선택되고;

[0354] X^{219}는 아미노산 및 단일 결합으로부터 선택된다.

[0355] 식 (2) 내지 (2g) 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드에서,

[0356] X^{198}은 V 및 G로부터 선택되고;

[0357] X^{199}는 H 및 W로부터 선택되며;

[0358] X^{200}은 R 및 G로부터 선택되고;

[0359] X^{210}은 G 및 S로부터 선택되며;

[0360] X^{217}은 R 및 G로부터 선택되고;

[0361] X^{218}은 Q, G, K 및 단일 결합으로부터 선택되고;

[0362] X^{219}는 G, H, M 및 단일 결합으로부터 선택된다.

[0363] 식 (2) 내지 (2g) 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드에서, X^{198}은 V일 수 있고, X^{199}는 H일 수 있으며, X^{200}은 R일 수 있다.

[0364] 식 (2) 내지 (2g) 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드에서, X^{198}은 G일 수 있고, X^{199}는 W일 수 있으며, X^{200}은 G일 수 있다.

[0365] 식 (2) 내지 (2g) 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드에서, X^{210}은 G일 수 있다.

[0366] 식 (2) 내지 (2g) 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드에서, X^{210}은 S일 수 있다.

[0367] 식 (2) 내지 (2g) 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드에서, X^{217}은 R일 수 있다.

[0368] 식 (2) 내지 (2g) 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드에서, X^{217}은 R일 수 있고, X^{218}은 Q일 수 있으며, X^{219}는 M일 수 있다.

[0369] 식 (2) 내지 (2g) 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드에서, X^{217}은 G일 수 있고, X^{218}은 K일 수 있으며, X^{219}는 H일 수 있다.

[0370] 식 (2) 내지 (2g)의 IL-7Rα 리간드에서, IL-7Rα 리간드는 바로 앞의 아홉(9)개 단락에 정의된 바와 같은 변수의 임의의 조합에 의해 정의될 수 있다.

[0371] IL-7Rα 리간드는 서열번호 508 내지 556 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

서열번호 437				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	
서열번호 436				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R
서열번호 435				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q
서열번호 508				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G
서열번호 509				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
서열번호 510				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
서열번호 511				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G		
서열번호 512				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	
서열번호 513				I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	H
서열번호 514	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L			
서열번호 458	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R		
서열번호 457	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	
서열번호 515	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	
서열번호 516	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
서열번호 517	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
서열번호 518	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G		
서열번호 519	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	
서열번호 520	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	H
서열번호 521	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L			
서열번호 522	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R		
서열번호 523	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	
서열번호 524	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	
서열번호 525	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
서열번호 526	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
서열번호 527	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G		
서열번호 528	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	
서열번호 529	G	W	G	I	P	W	C	T	L	D	P	G	G	L	Q	C	A	W	L	G	K	H
서열번호 530				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L			
서열번호 531				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R		
서열번호 532				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	Q	
서열번호 533				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	G	
서열번호 534				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
서열번호 535				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
서열번호 536				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	G		
서열번호 537				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	G	K	
서열번호 538				I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	G	K	H
서열번호 539	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L			
서열번호 540	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R		
서열번호 541	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	Q	
서열번호 542	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	G	
서열번호 543	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	Q	G
서열번호 544	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	R	G	G
서열번호 545	V	H	R	I	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	L	G		

[0372]

[0373]

서열번호 546	V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L G K
서열번호 547	V H R I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H
서열번호 548	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L
서열번호 549	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R
서열번호 550	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q
서열번호 551	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R G
서열번호 552	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R Q G
서열번호 553	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L R G G
서열번호 554	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G
서열번호 555	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G K
서열번호 556	G W G I P W C T L D P G S L Q C A W L G K H

[0374] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 서열번호 420 내지 556 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0375] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 서열번호 420 내지 556 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 420 내지 556 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N- 말단과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)을 독립적으로 포함할 수 있다.

[0376] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드는 서열번호 420 내지 556 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 420 내지 486 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0377] IL-7Rα 리간드는 서열번호 420 내지 556 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열 유사성을 포함할 수 있다.

[0378] 서열번호 420 내지 556 중 어느 하나의 IL-7Rα 리간드는 파지 ELISA 경쟁 분석을 이용하여 결정한 바와 같이 10μM 미만의 IC_{50}로 hIL-7Rα 서브유닛에 결합되었다.

[0379] 본 개시내용에 의해 제공된 특정 IL-7Rα 리간드는 IL-7이 결합하는 IL-7Rα 서브유닛 상의 결합 부위와 상이한 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 결합할 수 있다.

[0380] 서열번호 5, 43, 104, 146 및 313을 갖는 IL-7Rα 리간드는 IL-7Rα에 대한 IL-7 결합과 경쟁적으로 결합하지 않는데, 이는 이들 화합물에 대한 IL-7Rα 리간드 결합 부위가 IL-7의 결합 부위와 별개라는 것을 나타낸다. IL-7Rα 리간드의 이런 그룹은 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 10μM 미만의 IC_{50}으로 결합한다.

[0381] Rγc 리간드는 전문이 참조에 의해 원용되는 미국 특허 출원 공개 제2020/0040036호에 개시된 Rγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0382] 본 개시내용에 의해 제공된 Rγc 리간드는 인간 Rγc 서브유닛에 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 0.1μM 미만 또는 0.01μM 미만의 IC_{50}으로 결합한다.

[0383] 본 개시내용에 의해 제공된 Rγc 리간드는 인간 Rγc 서브유닛에 1pM 내지 100μM, 10pM 내지 10μM, 100pM 내지 1μM, 0.001μM 내지 1μM, 또는 0.01μM 내지 1μM의 IC_{50}으로 결합한다.

[0384] 본 개시내용에 의해 제공된 Rγc 리간드는 포유류 Rγc 서브유닛에, 예를 들어, 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 0.1μM 미만 또는 0.01μM 미만의 IC_{50}으로 결합한다.

[0385] 본 개시내용에 의해 제공된 Rγc 리간드는 포유류 Rγc 서브유닛에, 예를 들어, 1pM 내지 100μM, 10pM 내지 10μM, 100pM 내지 1μM, 0.001μM 내지 1μM, 또는 0.01μM 내지 1μM의 IC_{50}으로 결합한다.

[0386] Rγc 리간드는 식 (3)(서열번호 944), 식 (3a)(서열번호 945), 식 (3b)(서열번호 946), 식 (3c)(서열번호 947), 식 (3d)(서열번호 948) 또는 식 (3e)(서열번호 949)의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

$$-X^{171}-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-X^{188}- \quad (3)$$

$$-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}- \quad (3a)$$

$$-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}- \quad (3b)$$

$$-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}- \quad (3c)$$

$$-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}- \quad (3d)$$

$$-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C- \quad (3e)$$

[0387]

[0388] 식 중, X^{171}은 염기성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있으며; X^{172}는 하이드록실-함유 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고; X^{173}은 산성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 거대 소수성 측쇄로부터 선택될 수 있으며; X^{174}는 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고; X^{175}는 산성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 거대 소수성 측쇄로부터 선택될 수 있으며; X^{176}은 산성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 극성/중성 측쇄로부터 선택될 수 있고; X^{177}은 산성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있으며; X^{178}은 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 방향족 측쇄로부터 선택될 수 있고; X^{179}는 산성 측쇄를 포함하는 아미노산 또는 극성/중성 측쇄로부터 선택될 수 있으며; X^{180}은 G일 수 있고; X^{181}은 V일 수 있으며; X^{182}는 E일 수 있으며; X^{183}은 L일 수 있고; X^{184}는 W일 수 있으며; X^{185}는 거대 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있고; X^{186}은 E일 수 있고; X^{187}은 아미노산으로부터 선택될 수 있고; X^{188}은 산성 측쇄를 포함하는 아미노산으로부터 선택될 수 있다.

[0389] 식 (3), (3a), (3b), (3c), (3d) 및/또는 (3e)의 Rψc 리간드에서, X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택될 수 있고; X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{173}은 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{174}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{175}는 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{176}은 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y; X^{177}은 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{178}은 F, H, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{179}는 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{180}은 G일 수 있고; X^{181}은 V일 수 있으며; X^{182}는 E일 수 있으며; X^{183}은 L일 수 있고; X^{184}는 W일 수 있으며; X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택될 수 있고; X^{186}은 E일 수 있으며; X^{187}은 아미노산으로부터 선택될 수 있고; X^{188}은 D 및 E로부터 선택될 수 있다.

[0390] 식 (3), (3a), (3b), (3c), (3d) 및/또는 (3e)의 Rψc 리간드에서, X^{171}은 D, E, G, H, K, M, N, P, Q, R, S 및 T로부터 선택될 수 있고; X^{172}는 A, D, E, G, I, K, L, P, Q, R, S, T, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{173}은 A, D, E, F, G, I, Q, S, T, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{174}는 A, I, E, I, L, M, N, Q, R, S, T 및 V로부터 선택될 수 있으며; X^{175}는 A, E, I, L, M, N, Q, R, S, T 및 V로부터 선택될 수 있고; X^{176}은 D, E, H, L, Q, R 및 V로부터 선택될 수 있으며; X^{177}은 D, E, N, T 및 V로부터 선택될 수 있고; X^{178}은 F, S, W 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{179}는 A, D, E, G, H, K, N, Q, R 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{180}은 G 및 R로부터 선택될 수 있으며; X^{181}은 V일 수 있고; X^{182}는 D, E 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{183}은 F, I 및 L로부터 선택될 수 있으며; X^{184}는 W일 수 있으며; X^{185}는 C, H, I, L, P, Q, T, V 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{186}은 A, D, E, G, M, R, S, T 및 V로부터 선택될 수 있으며; X^{187}은 A, D, E, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{188}은 A, C, D, E, F, G, I, K, L, N, P, Q, R, S 및 V로부터 선택될 수 있다.

[0391] 식 (3), (3a), (3b), (3c), (3d) 및/또는 (3e)의 Rψc 리간드에서, X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택될 수 있고; X^{172} S, T 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{173}은 D, E, F, I 및 V로부터 선택될 수 있고; X^{174}는 I 및 V로부터 선택될 수 있으며; X^{175}는 E, I, L, M 및 V로부터 선택될 수 있고; X^{176}은 D, E 및 Q로부터 선택될 수 있으며; X^{177}

은 D 및 E로부터 선택될 수 있고; X^{178}은 F 및 W로부터 선택될 수 있으며; X^{179}는 D, E, N 및 Q로부터 선택될 수 있고; X^{180}은 G일 수 있고; X^{181}은 V일 수 있고; X^{182}는 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{183}은 L일 수 있고; X^{184} W일 수 있으며; X^{185}는 I, L, Q 및 V로부터 선택될 수 있고; X^{186}은 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{187}은 A, D, E, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{188}은 D, E, N 및 Q로부터 선택될 수 있다.

[0392] 식 (3), (3a), (3b), (3c), (3d) 및/또는 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{171}은 K 및 R로부터 선택될 수 있고; X^{172} S, T 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{173}은 D, E, F, I 및 V로부터 선택될 수 있고; X^{174}는 V일 수 있으며; X^{175}는 E, L, M 및 V로부터 선택될 수 있고; X^{176}은 Q일 수 있으며; X^{177}은 D 및 E로부터 선택될 수 있고; X^{178}은 W일 수 있으며; X^{179}는 D, E, N 및 Q로부터 선택될 수 있고; X^{180}은 G일 수 있고; X^{181}은 V일 수 있고; X^{182}는 E일 수 있으며; X^{183}은 L일 수 있고; X^{184} W일 수 있으며; X^{185}는 I, L, Q 및 V로부터 선택될 수 있고; X^{186}은 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{187}은 A, D, E, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{188}은 D, E, N 및 Q로부터 선택될 수 있다.

[0393] 식 (3)의 Rγc 리간드에서, X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택될 수 있다.

[0394] 식 (3) 내지 (3a)의 Rγc 리간드에서, X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0395] 식 (3) 내지 (3b)의 Rγc 리간드에서, X^{173}은 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0396] 식 (3) 내지 (3b)의 Rγc 리간드에서, X^{173}은 D 및 E로부터 선택될 수 있다.

[0397] 식 (3) 내지 (3b)의 Rγc 리간드에서, X^{173}은 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0398] 식 (3) 내지 (3c)의 Rγc 리간드에서, X^{174}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0399] 식 (3) 내지 (3c)의 Rγc 리간드에서, X^{174}는 V일 수 있다.

[0400] 식 (3) 내지 (3d)의 Rγc 리간드에서, X^{175}는 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0401] 식 (3) 내지 (3d)의 Rγc 리간드에서, X^{175}는 D 및 E로부터 선택될 수 있다.

[0402] 식 (3) 내지 (3d)의 Rγc 리간드에서, X^{175}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0403] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{176}은 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0404] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{176}은 E 및 Q로부터 선택될 수 있다.

[0405] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{177}은 D 및 E로부터 선택될 수 있다.

[0406] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{178}은 F, H, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0407] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{178}은 F, H, W 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0408] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{178}은 W일 수 있다.

[0409] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{179}는 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0410] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{179}는 D, E 및 Q로부터 선택될 수 있다.

[0411] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{180}은 G일 수 있다.

[0412] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{181}은 V일 수 있다.

[0413] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{182}는 E일 수 있다.

[0414] 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{183}은 L일 수 있다.

[0415] 식 (3) 내지 (3d)의 Rγc 리간드에서, X^{184}는 W일 수 있다.

[0416] 식 (3) 내지 (3c)의 Rγc 리간드에서, X^{185}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있다.

[0417] 식 (3) 내지 (3c)의 Rγc 리간드에서, X^{185}는 L일 수 있다.

[0418] 식 (3) 내지 (3a)의 Rγc 리간드에서, X^{186}은 E일 수 있다.

[0419] 식 (3) 내지 (3a)의 Rγc 리간드에서, X^{187}은 아미노산으로부터 선택될 수 있다.

[0420] 식 (3)의 Rγc 리간드에서, X^{188}은 D 및 E로부터 선택될 수 있다.

[0421] 식 (3), (3a), (3b), (3c), (3d) 및/또는 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택될 수 있고; X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{173}은 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{174}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{175}는 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{176}은 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y; X^{177}은 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{178}은 F, H, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{179}는 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{180}은 G일 수 있고; X^{181}은 V일 수 있으며; X^{182}는 E일 수 있으며; X^{183}은 L일 수 있고; X^{184}는 W로부터 선택될 수 있으며; X^{185}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{186}은 E일 수 있으며; X^{187}은 아미노산으로부터 선택될 수 있고; X^{188}은 D 및 E로부터 선택될 수 있다.

[0422] 식 (3), (3a), (3b), (3c), (3d) 및/또는 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택될 수 있고; X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{173}은 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{174}는 V일 수 있고; X^{175}는 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{176}은 E 및 Q로부터 선택될 수 있으며; X^{177}은 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{178}은 F, H, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{179}는 D, E 및 Q로부터 선택될 수 있으며; X^{180}은 G일 수 있고; X^{181}은 V일 수 있으며; X^{182}는 E일 수 있으며; X^{183}는 L일 수 있고; X^{184}는 W일 수 있으며; X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택될 수 있고; X^{186}은 E일 수 있으며; X^{187}은 아미노산으로부터 선택될 수 있고; X^{188}은 D 및 E로부터 선택될 수 있다.

[0423] 식 (3), (3a), (3b), (3c), (3d) 및/또는 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택될 수 있고; X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{173}은 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{174}는 V일 수 있고; X^{175}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{176}은 E 및 Q로부터 선택될 수 있으며; X^{177}은 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{178}은 F, H, W 및 Y로부터 선택될 수 있고; X^{179}는 D, E 및 Q로부터 선택될 수 있으며; X^{180}은 G일 수 있고; X^{181}은 V일 수 있으며; X^{182}는 E일 수 있으며; X^{183}은 L일 수 있고; X^{184}는 W일 수 있으며; X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택될 수 있고; X^{186}은 E일 수 있으며; X^{187}은 아미노산으로부터 선택될 수 있고; X^{188}은 D 및 E로부터 선택될 수 있다.

[0424] 식 (3), (3a), (3b), (3c), (3d) 및/또는 (3e)의 Rγc 리간드에서, X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택될 수 있고; X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{173}은 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{174}는 V일 수 있고; X^{175}는 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택될 수 있으며; X^{176}은 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로

부터 선택될 수 있으며; X^{176}은 E 및 Q로부터 선택될 수 있고; X^{177}은 D 및 E로부터 선택될 수 있으며; X^{178}은 W일 수 있고; X^{179}는 D, E 및 Q로부터 선택될 수 있으며; X^{180}은 G일 수 있고; X^{181}은 V일 수 있으며; X^{182}는 E일 수 있으며; X^{183}은 L일 수 있고; X^{184}는 W일 수 있으며; X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택될 수 있고; X^{186}은 E일 수 있으며; X^{187}은 아미노산으로부터 선택될 수 있고; X^{188}은 D 및 E로부터 선택될 수 있다.

[0425] Ryc 리간드는 서열번호 950 내지 1028 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

서열번호 950	I E C D T S Y G V Y I C W Q
서열번호 951	I E C E E W R G V E L C W Q
서열번호 952	P E G R E V V V C R D W Y G V E L C W Q
서열번호 953	I W G R T V V E C Q D W E G V E L C W Q
서열번호 954	L A L R K E V V C Q E Y Y G V E L C W I
서열번호 955	H E A R E V V V C Q D W Y G V E L C W Q
서열번호 956	M V N R E V V V C E D W Y G V E L C W Q
서열번호 957	T A N Q T V V E C Q V W G G V E L C W Q
서열번호 958	V E C Q E W G G V E L C W C
서열번호 959	D V E C V D W G G V E L C W H
서열번호 960	I V C E E W R G V E L C W L
서열번호 961	D F E R S Y V V C Q D W D G V E L C W I
서열번호 962	A H S R Q E V V C E E W Y G V E L C W I
서열번호 963	S A P E R W V E C E D W Q G V E L C W V
서열번호 964	Y S R E L Y V Q C E D W E G V E L C W I
서열번호 965	V V C Q D W E G V E L C W Q
서열번호 966	D V V C Q N W E G V D L C W H
서열번호 967	S A G R Q E V V C Q D W N G V E L C W I
서열번호 968	G Q G R E V V V C H D W Y G V E L C W Q
서열번호 969	D W R R S V V E C Q D W Y G V E L C W Q
서열번호 970	D V V C Q N W D G V D L C W H
서열번호 971	T L G R T V V E C Q D W G G V E L C W Q
서열번호 972	R L L N S V V E C L D W E G V E L C W Q
서열번호 973	I V C E D W R G V E L C W I
서열번호 974	V V C Q E W E G V E L C W C
서열번호 975	G D R P K E V V C E D W K G V E L C W I
서열번호 976	E R P R S F I E C Q E W E G V E L C W L
서열번호 977	E G S T T T I E C E E W A G V E L C W L
서열번호 978	A N Q N T V V E C Q D W H G V E L C W Q
서열번호 979	R S D D E V V V C Q E W E G V E L C W Q
서열번호 980	I E C E E W A G V E L C W L
서열번호 981	T W N M S E L E C Q D W N G V E I C W H
서열번호 982	G N D D S Y I V C E E W K G V E L C W I
서열번호 983	F A H H G V V E C Q E W Y G V E L C W Q
서열번호 984	L N R S V W I E C E E Y E G V E L C W L
서열번호 985	W S K K A E V V C E E W G G V E F C W I
서열번호 986	R S N Q T V V E C Q D W E G V E L C W Q
서열번호 987	V V C Q E W E G V E L C W Y A G E C M Q
서열번호 988	I L C Q E F E G V E L C W L E E S L A E
서열번호 989	K S Q V E C Q D W E G V E L C W V V S E
서열번호 990	K I T V E C Q D W D G V E L C W P T W I
서열번호 991	R P Q I E C Q E W Q G V E L C W T R E E
서열번호 992	V S C Q E W D G V E L C W V D G D L A A
서열번호 993	I M C Q E W D G V E L C W L E R D K A N
서열번호 994	G L E I A C E D W Y G V E L C W L R R A
서열번호 995	G Y G V L C Q E W Q G V E L C W P V Q R E A G V

[0426]

서열번호 996	P Y G V V C Q D W A G V E L C W V E N R
서열번호 997	K L T V E C Q D W D G V E L C W V G V E
서열번호 998	I N C Q T W N G V E L C W V D E G L Y Q
서열번호 999	V V C Q E W E G V E L C W V E P P L L P
서열번호 1000	R V Q V E C E D W N G V E L C W P V R V
서열번호 1001	D R Q V V C E E W D G V E L C W I E E S
서열번호 1002	K T T V A C Q D W G G V E L C W V E R V
서열번호 1003	R P E V V C Q E W E G V E L C W I S P L
서열번호 1004	R L G V E C Q E W E G V D L C W I S A F
서열번호 1005	K P V V V C E E W Q G V E L C W L E I Q
서열번호 1006	V V C E V F Q G V E L C W C E N E E F T
서열번호 1007	T D E V S C Q E W E G V E L C W I E R Q
서열번호 1008	P V E V R C Q E W E G V E L C W V V G I
서열번호 1009	G P E V V C E E F N R V E L C W V E Y N
서열번호 1010	K Y I V E C Q E W G G V E L C W P E M V
서열번호 1011	V T C Q E Y E G V E L C W T V G C A Y S
서열번호 1012	V V C Q E W E G V E L C W Q T G P G A H A
서열번호 1013	I V C E E Y N G V E L C W V E T S V K P
서열번호 1014	E Q Q V V C Q E W N G V E L C W I E A G
서열번호 1015	Q L G V E C Q N W R G V E L C W V S E I
서열번호 1016	T A E V V C Q E W D G V E L C W I E V L
서열번호 1017	S P S I V C E E W A G V E L C W V D Y S
서열번호 1018	A V C Q D W Y G V E L C W C M Q D I L D
서열번호 1019	V E C E E W G G V E L C W L A D E V M W
서열번호 1020	H S T V I C Q D W D G V E L C W I E N D
서열번호 1021	K K I V V C Q D W G G V E L C W T E D D
서열번호 1022	S V E V V C E E W H G V E L C W P V F I
서열번호 1023	R W A V S C Q D W Q G I E L C W P E W D
서열번호 1024	R T G V E C Q D W H G V E L C W P V W E
서열번호 1025	G Y G V V C E D F R G V E L C W L E R K
서열번호 1026	R T E V E C E D W E G V E L C W L
서열번호 1027	I L C E E W Q G V E L C W L E G G G S
서열번호 1028	V G I E C E E W A G V E L C W L

[0427]

[0428] 본 개시내용에 의해 제공된 Ryc 리간드는 서열번호 944 내지 1028 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0429] 본 개시내용에 의해 제공된 Ryc 리간드는 서열번호 944 내지 1028 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 944 내지 1028 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N- 말단과 C-말단 둘 다에서 1 내지 5개의 글리신(G)(서열번호 9390)을 독립적으로 포함할 수 있다.

[0430] 본 개시내용에 의해 제공된 Ryc 리간드는 서열번호 944 내지 1028 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 944 내지 1028 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0431] 서열번호 950 내지 1028 중 어느 하나의 Ryc 리간드는 100 μM 미만의 IC_{50}로 인간 Ryc 서브유닛에 결합할 수 있다.

[0432] Ryc 리간드는 서열번호 944 내지 1028 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0433] Ryc 리간드는 서열번호 944 내지 1028 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0434] Rγc 리간드는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

서열번호 965			V	V	C	Q	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q
서열번호 1029			V	V	C	Q	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
서열번호 1030	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q		
서열번호 1031	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G

[0435]

[0436] 본 개시내용에 의해 제공된 Rγc 리간드는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0437] 본 개시내용에 의해 제공된 Rγc 리간드는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 1029 내지 1031 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N- 말단과 C-말단 둘 다에서 1 내지 5개의 글리신(G)(서열번호 9390)을 독립적으로 포함할 수 있다.

[0438] 본 개시내용에 의해 제공된 Rγc 리간드는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0439] 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나의 Rγc 리간드는 100 μM 미만의 IC_{50}로 인간 Rγc 서브유닛에 결합할 수 있다.

[0440] Rγc 리간드는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0441] Rγc 리간드는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0442] 본 개시내용에 의해 제공된 특정 Rγc 리간드는 IL-2 또는 IL-7이 결합하는 Rγc 서브유닛 상의 결합 부위와 상이한 Rγc 서브유닛 상의 특정 결합 부위에 결합할 수 있다.

[0443] 이들 Rγc 리간드는 특정 Rγc 결합 부위에 대한 결합에 대해 IL-2 또는 IL-7과 경쟁하지 않으며, IL-7Rα 서브유닛에 검출 가능한 결합을 갖지 않고, Rγc 서브유닛에 10 μM 미만의 IC_{50}으로 결합한다.

[0444] Rγc 서브유닛 상의 특정 결합 부위는 적어도 다음의 특성을 특징으로 할 수 있다: (1) Rγc 리간드의 그룹은 Rγc 서브유닛 상의 특정 결합 부위에 10 μM 미만의 IC_{50}으로 결합하고; (2) 그룹 내의 Rγc 리간드는 그룹 내의 다른 Rγc 리간드 각각과 경쟁적으로 Rγc 서브유닛 상의 특정 결합 부위에 결합하며; 그리고 (3) 그룹 내의 Rγc 리간드는 특정 결합 부위에 대한 결합에 대해 서열번호 930의 아미노산 서열을 갖는 Rγc 리간드와 경쟁하지 않는다.

[0445] 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는 IL-7Rα 리간드는 결합 부위에 대한 결합에 대해 Rγc 리간드의 기와 경쟁하지 않는다.

[0446] Rγc 리간드의 그룹은 서열번호 198, 202, 224, 236, 248 및 266의 아미노산 서열을 갖는 Rγc 리간드를 포함한다.

[0447] Rγc 리간드의 그룹 내의 Rγc 리간드는 Rγc 서브유닛에 100 μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있고, Rα 서브유닛에 100 μM 초과의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0448] 이들 Rγc 리간드에 대한 Rγc 서브유닛의 특정 결합 부위는, 예를 들어, 실시예 13에서 기재하는 바와 같은 경쟁적 결합 분석을 이용하여 특성규명될 수 있다.

[0449] IL-7Rα 리간드 및/또는 Rγc 리간드는 리간드의 N-말단 및/또는 C-말단에 결합된 하나 이상의 측접 아미노산을 포함할 수 있다.

[0450] 측접하는 아미노산은 리간드 및/또는 리간드 작제물의 다른 부분으로부터의 IL-7R과 상호작용하는 리간드의 부분을 분리시킬 수 있다.

[0451] IL-7Rα 리간드 및/또는 Rγc 리간드는 측접하는 아미노산, 예컨대, IL-7Rα 및/또는 Rγc 리간드의 N-말단 및/또는 C-말단에 결합된 1 내지 20개의 아미노산, 1 내지 10개의 아미노산, 예컨대, 1 내지 8개의 아미노산, 2 내지 6개의 아미노산, 또는 2 내지 4개의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0452] 측접하는 아미노산은 임의의 적합한 천연 유래 또는 비-천연 유래 아미노산을 포함할 수 있다.

[0453] 예를 들어, 측접하는 아미노산은 세린 및 가요성 아미노산, 예컨대, 세린으로부터 선택될 수 있다.

[0454] IL-7Rα 리간드 및/또는 Rγc 리간드는 측접하는 아미노산, 예컨대, 예를 들어, 각각의 리간드의 N-말단 및/또는 C-말단 상의 말단 글리신 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, IL-7Rα 및 Rγc 리간드는 측접하는 아미노산, 예컨대, $(-G-)_n$ 글리신기를 포함할 수 있으며, 여기서, n은 1 내지 10 (서열번호 9385), 1 내지 8, 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3이다. 예를 들어, IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드 각각은 측접하는 아미노산, 예컨대, 1, 2 또는 3 말단의 글리신기를 독립적으로 포함할 수 있다. 예를 들어, 리간드가 아미노산 서열, 예를 들어, -G-Q-C-I-H-W-D-I-E-T-L-L-S-C-V-G-(서열번호 497), -G-G-Q-C-I-H-W-D-I-E-T-L-L-S-C-V-G-G-(서열번호 498) 또는 -G-G-G-Q-C-I-H-W-D-I-E-T-L-L-S-C-V-G-(서열번호 499)을 각각 가질 수 있도록 서열번호 400, 즉, -Q-C-I-H-W-D-I-E-T-L-L-S-C-V-를 갖는 리간드는 독립적으로 측접하는 글리신, 예컨대, -G-, -G-G-(서열번호 9399) 또는 -G-G-G- 또는 (서열번호 9400), N-말단과 C-말단을 둘 다 포함할 수 있다.

[0455] IL-7Rαγc 리간드는, IL-7Rα 리간드가 Rγc 리간드에 직접 결합된 IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0456] IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합된 IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0457] 2개 초과의 시스테인을 포함하는 IL-7Rαγc 리간드는 전형적으로 가장 큰 활성을 나타내는 Cys-Cys 결합(이황화물 브리지), 예를 들어, Cys 1-2, 및 Cys 3-4의 바람직한 패턴을 갖고, 다른 이황화물 패턴은 바람직한 활성을 나타내고, 유용한 특성을 가질 수 있다.

[0458] IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드 각각은 IL-7Rαγc 리간드 링커의 N-말단을 통해 또는 C-말단을 통해 IL-7Rαγc 리간드 링커에 독립적으로 공유 결합될 수 있다. 예를 들어, IL-7Rα 리간드는 N-말단을 통해 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있고, Rγc 리간드는 N-말단을 통해 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있거나; IL-7Rα 리간드는 N-말단을 통해 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있고 Rγc 리간드는 C-말단을 통해 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있거나; IL-7Rα 리간드는 C-말단을 통해 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있고, Rγc 리간드는 N-말단을 통해 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있거나; 또는 IL-7Rα 리간드는 C-말단을 통해 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있고, Rγc 리간드는 C-말단을 통해 IL-7Rαγc 링커에 결합될 수 있다.

[0459] IL-7Rα 및 Rγc 리간드의 다양한 배향을 갖는 IL-7Rαγc 리간드의 예는 도 1에 나타낸다. 도 1에 나타낸 바와 같이, IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드의 다양한 C/N 배향을 갖는 IL-7Rαγc 리간드는 클릭 화학을 이용하여 합성될 수 있다. 트라이아졸 결합은 다양한 화학적 모이어티를 포함할 수 있고 다양한 길이 및 특성을 가질 수 있는 합성 IL-7Rαγc 리간드 링커의 개략적 표현이다. 특정 IL-7Rαγc 리간드 링커의 예는 도 13A 및 도 13B에 나타낸다.

[0460] IL-7Rαγc 리간드 링커는 IL-7R의 IL-7Rα 서브유닛 및 Rγc 서브유닛에 대한 IL-7Rαγc 리간드의 결합을 용이하게 하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, IL-7Rαγc 리간드 링커는 IL-7Rαγc 리간드에 의한 IL-7R의 활성화를 용이하게 하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, IL-7Rαγc 리간드는 TF-1-7α 세포에서 IL-7R-매개 STAT5 인산화를 유발하도록 구성될 수 있다.

[0461] IL-7Rαγc 리간드 링커는, 예를 들어, 2Å 내지 100Å, 2Å 내지 80Å, 2Å 내지 60Å, 2Å 내지 40Å, 2Å 내지 20Å, 4Å 내지 18Å, 6Å 내지 16Å 또는 8Å 내지 14Å의 길이를 가질 수 있다. 리간드 링커는, 예를 들어, 100Å 미만, 80Å 미만, 60Å 미만, 40Å 미만, 20Å 미만, 15Å 미만, 또는 10Å 미만의 길이를 가질 수 있다.

[0462] IL-7Rαγc 리간드 링커는, 예를 들어, 2 내지 50개의 결합, 2 내지 45개의 결합, 2 내지 40개의 결합, 2 내지 35개의 결합, 2 내지 30개의 결합, 2 내지 25개의 결합, 2 내지 20개의 결합, 4 내지 18개의 결합, 6 내지 16개

의 결합, 또는 8 내지 14개의 결합을 갖는 골격을 포함할 수 있다. IL-7Rαγc 리간드 링커는, 예를 들어, 50개 미만의 결합, 40개 미만의 결합, 30개 미만의 결합, 20개 미만의 결합, 또는 10개 미만의 결합을 갖는 골격을 포함할 수 있다.

[0463] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 링커는 IL-7Rαγc 펩타이딜 리간드 또는 IL-7Rαγc 합성 링커를 포함할 수 있다.

[0464] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 링커는 IL-7Rαγc 펩타이딜 리간드 링커를 포함할 수 있다.

[0465] 펩타이딜 리간드 링커는, 예를 들어, 2 내지 100개의 아미노산, 2 내지 80개의 아미노산, 2 내지 60개의 아미노산, 2 내지 40개의 아미노산, 2 내지 20개의 아미노산, 5 내지 10개의 아미노산, 또는 2 내지 5개의 아미노산을 포함할 수 있다. 펩타이딜 리간드 링커는, 예를 들어, 100개 미만의 아미노산, 80개 미만의 아미노산, 40개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산, 15개 미만의 아미노산, 10개 미만의 아미노산 또는 5개 미만의 아미노산을 포함할 수 있다. 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커를 형성하는 아미노산은 천연 유래 아미노산 및/또는 비-천연 유래 아미노산을 포함할 수 있다.

[0466] 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커는, 예를 들어, 가요성 아미노산, 예컨대, 글리신을 포함할 수 있다. 가요성 링커는 작은, 비극성 아미노산, 예컨대, 글리신 또는 극성 아미노산을 포함할 수 있다. 이들 아미노산의 작은 크기는 가요성을 제공하며, 연결하는 기능성 도메인의 이동성을 가능하게 한다. 세린 또는 트레오닌의 혼입은 물 분자와의 수소 결합을 형성함으로써 수용액에서 링커의 안정성을 유지할 수 있고, 이에 의해 링커와 단백질 모이어티 사이의 바람직하지 않은 상호작용을 감소시킨다. 아미노산, 예컨대, 라이신 및 글루탐산은 용해도를 개선시키도록 포함될 수 있다. 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커의 길이는 IL-7R와의 목적하는 상호작용, 예컨대 작용제 활성 향상에 유리하도록 IL-7Rα와 Rγc 리간드 사이의 적합한 분리를 제공하도록 선택될 수 있다. 가요성 링커의 예는 $(G)_n$(서열번호 9380), $(GS)_n$(서열번호 9381), $(GGS)_n$(서열번호 9382), $(GGGS)_n$(서열번호 9383), $(GGGGS)_n$ (서열번호 9384) 및 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하며, 여기서, n은 독립적으로, 예를 들어, 1 내지 20의 정수일 수 있다.

[0467] 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커는 강성 링커일 수 있다. 강성 링커는 프롤린이 풍부할 수 있고, 다른 아미노산, 예컨대, 알라닌, 라이신 및/또는 글루탐산을 포함할 수 있다. 강성 링커는 서열$(PX)_n$(서열번호 9429)를 가질 수 있고, 여기서, X는, 예를 들어, 알라닌, 라이신 또는 글루탐산일 수 있고, n은 1 내지 20의 정수일 수 있다. 강성 링커의 예는 $(PA)_n$을 포함하며, n은, 예를 들어, 1 내지 20의 정수일 수 있다(서열번호 9421). n의 값은, 예를 들어, 5 초과, 10 초과, 20 초과, 30 초과, 40 초과 또는 50 초과일 수 있다.

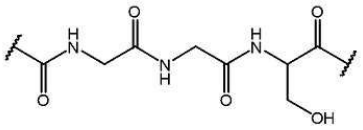
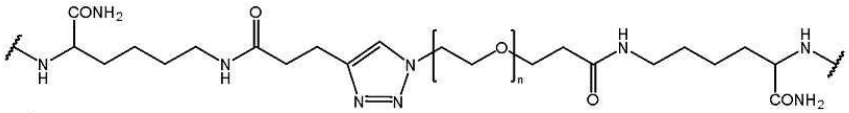
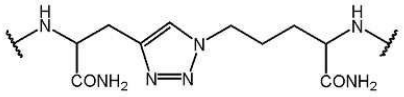
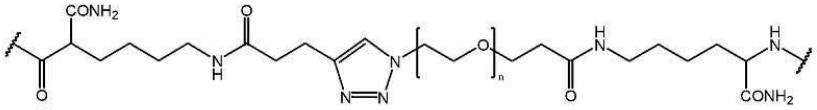
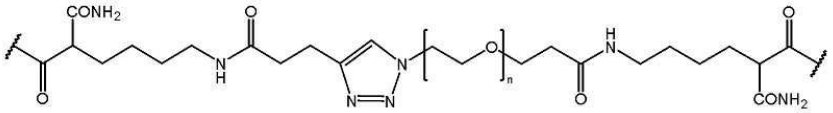
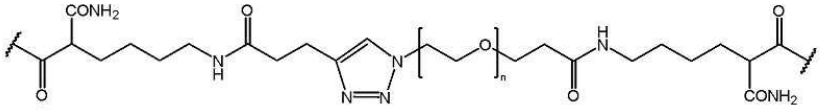
[0468] 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커는, 예를 들어, $G)_n$(서열번호 9380), $(GS)_n$ (서열번호 9381), $(GGS)_n$(서열번호 9382), $(GGGS)_n$(서열번호 9383), $(GGGGS)_n$(서열번호 9384), 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함할 수 있으며, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 20의 정수이다. n의 값은, 예를 들어, 5 초과, 10 초과, 20 초과, 30 초과, 40 초과 또는 50 초과일 수 있다. 예를 들어, 펩타이딜 리간드 링커는 -G-G-(서열번호 9399), -G-G-G-(서열번호 9400), -G-G-S-(서열번호 9402), -G-G-G-S-(서열번호 9403), -G-G-G-G-S-G-G-(서열번호 9404) 또는 -G-G-S-G-G-S- (서열번호 9405)일 수 있다. 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함하는 IL-7Rαγc 리간드는 실시예 1에 기재된 바와 같은 고체상 합성을 이용하는 것과 같은 비-재조합 방법을 이용하여 합성될 수 있거나, 재조합 DNA 기술을 이용하여 합성될 수 있다.

[0469] IL-7Rαγc 리간드 링커는 합성 화학적 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함할 수 있다. 화학적-합성 IL-7Rαγc 리간드 링커는 화학적 방법을 이용하여 합성되고 아미노산을 포함할 수 있거나 아미노산을 포함하지 않을 수도 있는 링커를 지칭한다. 합성 화학적 IL-7Rαγc 리간드 링커는 트라이아졸 모이어티를 포함할 수 있다.

[0470] 합성 화학적 리간드 링커는, 예를 들어, 표 1에 나타낸 바와 같은 식 (L1) 내지 (L17)의 구조식을 가질 수 있다.

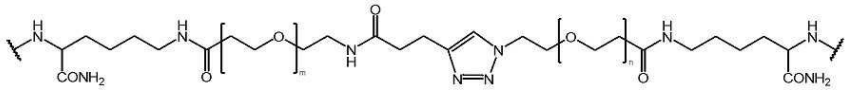
표 1

IL-7Rαγc 화학적 링커.

화학식	화학적 구조
(L1)	
(L2)	 n=2
(L3)	
(L4)	 n = 2
(L5)	 n=2
(L6)	 n = 2

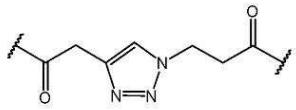
[0471]

(L7)

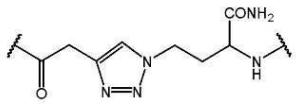


M = 4 및 n = 2

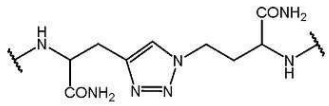
(L8)



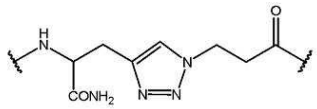
(L9)



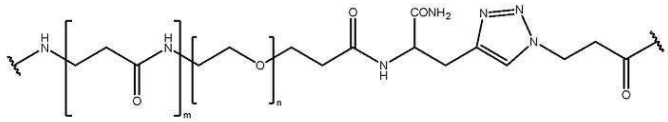
(L10)



(L11)

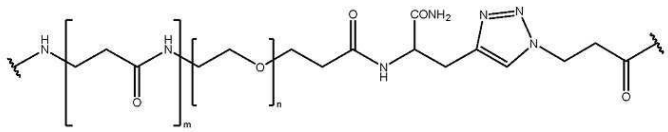


(L12)



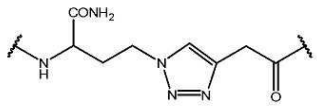
m = 2, n = 1

(L13)

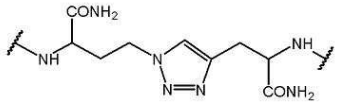


m = 2, n = 4

(L14)

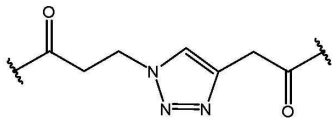


(L15)

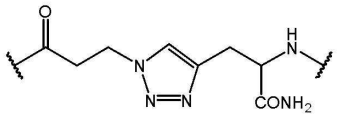


[0472]

(L16)



(L17)



[0473]

[0474] IL-7Rαγc 리간드 링커 (L2), (L4) 내지 (L7), (L12) 및 L13)에서, m 및/또는 n은 독립적으로, 예를 들어, 1 내지 10의 정수일 수 있다.

[0475] 화학적-합성 IL-7Rαγc 리간드 링커는 IL-7Rα 및 Rγc 리간드의 다양한 C/N 배향을 갖는 IL-7Rαγc 리간드를 제공하기 위해 클릭 화학을 이용하여 합성될 수 있다. C/N 배향은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합되는 IL-7Rα 및 Rγc 리간드의 말단을 지칭한다. 예를 들어, C/N 배향을 갖는 IL-7Rαγc 리간드에 대해, IL-7Rα 리간드의 C-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합되고, Rγc 리간드의 N-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합된다. 다른 예로서, N/C 배향을 갖는 IL-7Rαγc 리간드에 대해, IL-7Rα 리간드의 N-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커에

결합되고, Rγc 리간드의 C-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합된다.

[0476] 합성 리간드 링커를 갖는 IL-7Rαγc 리간드를 제조하기 위한 합성 방법의 예는 실시예 2에 기재된다.

[0477] IL-7Rα 및 Rγc 리간드는 표준 고체상 펩타이드 합성 및 Fmoc-보호된 아미노산을 이용하여 제조될 수 있다. 팽윤 수지는 대응하는 Fmoc-보호 수지를 제공하기 위해 Fmoc-프로파길 글리신 또는 2-(Fmoc-NH)-아지도-펜탄산의 활성화된 용액으로 처리될 수 있다. 알카인-함유 모이어티 및 아자이드-함유 모이어티는, 예를 들어, 목적하는 길이, 강성/가요성, 극성, 친유성 및/또는 입체 특성을 갖도록 구성될 수 있다. 보호된 수지는 각각의 IL-7Rα 리간드 또는 Rγc 리간드를 합성하기 위해 HATU 활성화 및 Fmoc 제거와 Fmoc-아미노산 결합의 반복된 주기로 처리될 수 있다. 말단 아민기의 IL-7Rα 또는 Rγc 리간드 및 아실화의 최종 아미노산으로부터의 Fmoc 제거 후에, 리간드는 수지로부터 절단되고, 정제될 수 있다.

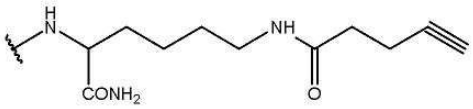
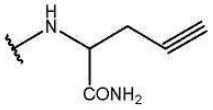
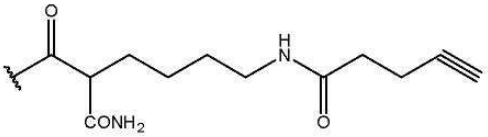
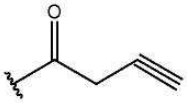
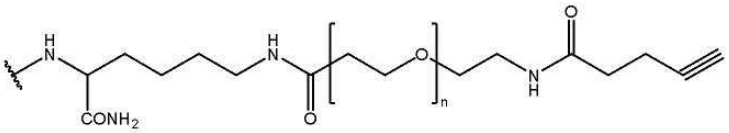
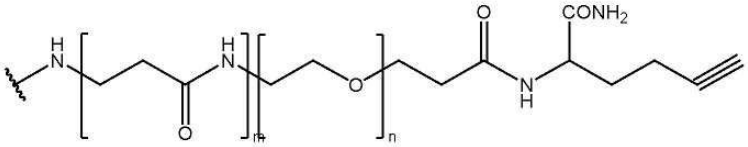
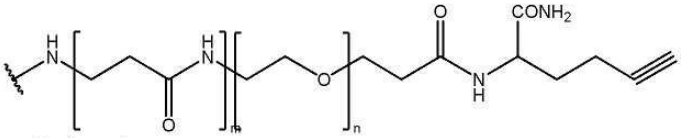
[0478] IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드에 결합된 알카인-함유 모이어티 및 아자이드-함유 모이어티는, 예를 들어, 합성 화학적 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함하는 IL-7Rαγc 리간드를 제공하기 위해 $CuSO_4$ 및 금속 킬레이터의 존재하에 반응될 수 있다. 반응된 알카인-함유 모이어티 및 아자이드-함유 모이어티는 화학적 리간드 링커를 형성한다. 예를 들어, 표 1 내지 3에 관해서, 표 2의 식 (AL)의 알카인-함유 모이어티는 표 1의 식 (L)의 합성 IL-7Rαγc 리간드 링커를 제공하기 위해 표 3의 식 (AZ)의 아자이드-함유 모이어티와 반응될 수 있다.

[0479] 클릭-화학 방법을 이용하여, 상이한 N-말단 및 C-말단 배향 및 상이한 리간드 링커 길이를 갖는 IL-7Rα 및 Rγc 리간드를 포함하는 IL-7Rαγc 리간드가 합성될 수 있다.

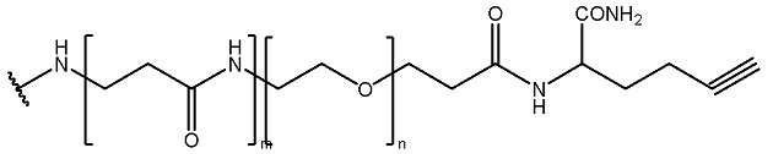
[0480] 알카인-함유 모이어티의 예는 표 2에 제공되고, 아자이드-함유 모이어티의 예는 표 3에 제공된다.

표 2

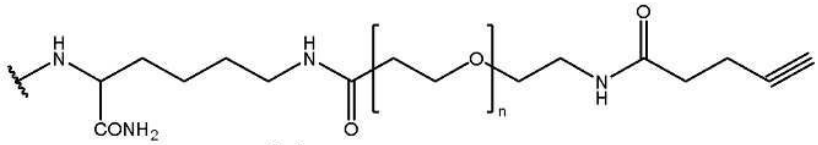
알킨-함유 모이어티의 예

화학식	화학적 구조
(AL1)	
(AL2)	
(AL3)	
(AL4)	
(AL5)	 n = 4
(AL6)	 m = 2 및 n = 1
(AL7)	 m=2 및 n=4

[0481]

(AL8) 

m=1 내지 10, 및 n =1 내지 10

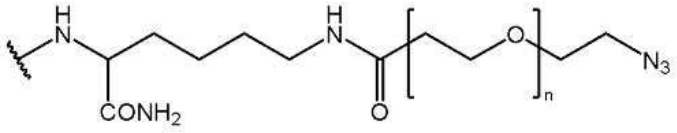
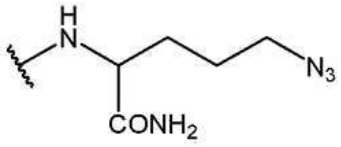
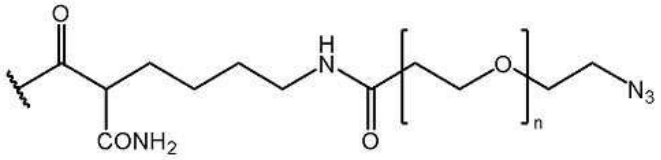
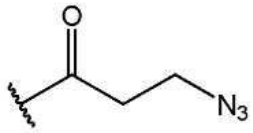
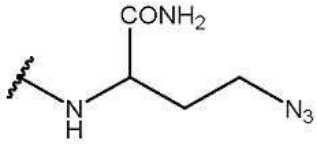
(AL9) 

m=1 내지 10, 및 n =1 내지 10

[0482]

표 3

아자이드-함유 모이어티의 예 .

화학식 번호	화학적 구조
(AZ1)	 n = 2
(AZ2)	
(AZ3)	 n = 1 또는 2
(AZ4)	
(AZ5)	

[0483]

[0484] IL-7Rαγc 리간드는 아미노펩티다제 및 카복시펩티다제에 의한 분해를 방지하거나 최소화하기 위해 N- 및/또는 C-말단의 변형을 포함할 수 있다. 말단기의 예는 N-말단 상에 아세틸기 및 C-말단 상에 카복스아마이드기를 포함한다.

[0485] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는, 예를 들어, 식 (4)의 구조를 갖는 모이어티를 포함할 수 있다:

[0486] –AL–L–GL– (4)

[0487] 여기서, AL은 IL-7Rα 리간드를 포함하고, L은 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함하고, GL은 Rγc 리간드를 포함한다.

[0488] 식 (4)의 모이어티는 작은 화학적 모이어티에서 종결되고, 분자량이, 예를 들어, 12,000Da 미만, 11,000Da 미만, 10,000Da 미만, 9,000Da 미만, 8,000Da 미만, 7,000Da 미만, 6,000Da 미만, 5,000Da 미만, 4,000Da 미만, 3,000Da 미만, 2,000Da 미만 또는 1,000Da 미만일 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는 분자량이, 예를 들어, 1,000Da 내지 12,000Da, 2,000Da, 내지 11,000Da, 3,000Da, 내지 10,000Da, 또는 4,000Da 내지 9,000Da일 수 있다.

[0489] 식 (4)의 IL-7Rαγc 리간드에서, AL은 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나의 아미노산 서열, 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열 또는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열

유사성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, IL-7Rα 리간드를 포함할 수 있고; GL은 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖거나, 또는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 Rγc 리간드를 포함할 수 있고, L은 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커 또는 합성-화학적 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함할 수 있다. 적합한 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커의 예는 도 14A 내지 도 14D에 개시되어 있고, 적합한 합성-화학적 리간드 링커의 예는 도 13A 내지 도 13B에 개시되어 있다.

[0490] 식 (4)의 IL-7Rαγc 리간드에서, IL-7Rα 리간드의 N-말단 또는 C-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있고, Rγc 리간드의 N-말단 또는 C-말단 중 하나는 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있다. 예를 들어, IL-7Rα 리간드(BL)의 C-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커 (L)에 결합될 수 있고, Rγc 리간드(GL)의 N-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커 (L)에 결합될 수 있다.

[0491] 식 (4)의 IL-7Rαγc 리간드에서, 각각의 IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드는 리간드의 N-말단 및/또는 C-말단에 결합된 하나 이상의 측접하는 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, IL-7Rα 리간드의 N-말단과 C-말단은 둘 다 $-(G)_n-$를 포함할 수 있고, Rγc 리간드의 N-말단과 C-말단은 둘 다 $-(G)_n-$을 포함할 수 있되, n은 1 내지 10의 정수(서열번호 9385), 예컨대, 1 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4이다. 측접하는 아미노산은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합될 수 있다.

[0492] 식 (4)의 IL-7Rαγc 리간드는 N-말단 상에 아세틸 말단기 및 C-말단 상에 카복스아마이드를 포함할 수 있다.

[0493] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 식 (4a)의 구조를 포함할 수 있다:

[0494] $$-(A)_n-AL_a-(A)_n-L_a-(A)_n-GL_a-(A)_{n-1}- \qquad (4a)$$

[0495] 여기서,

[0496] 각각의 n은 독립적으로 0 내지 10의 정수일 수 있고;

[0497] AL_a는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과 또는 90% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rα 리간드일 수 있고;

[0498] GL_a는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과 또는 90% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, Rγc 리간드일 수 있고;

[0499] 각각의 A는 아미노산으로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

[0500] L_a는 1 내지 50개의 아미노산을 포함하는 펩타이딜 리간드 링커일 수 있다.

[0501] 식 (4a)의 IL-7Rαγc 리간드에서, IL-7Rα 리간드의 C-말단은 펩타이딜 리간드 링커에 결합될 수 있고, Rγc 리간드의 N-말단은 펩타이딜 리간드 링커에 결합될 수 있다.

[0502] 식 (4a)의 IL-7Rαγc 리간드에서, 각각의 n은, 예를 들어, 0 내지 8, 0 내지 6, 0 내지 4, 또는 0 내지 2의 정수로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 예를 들어, n은 0, 1, 2 또는 3일 수 있다.

[0503] 각각의 A는 천연 유래 또는 비-천연 유래 아미노산으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 각각의 A는 가요성 아미노산, 예컨대, 글리신 및 세린으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 각각의 A는 글리신일 수 있다.

[0504] L_a는, 예를 들어, 1 내지 40개의 아미노산, 1 내지 30개의 아미노산, 1 내지 20개의 아미노산, 1 내지 10개의 아미노산, 또는 1 내지 5개의 아미노산을 포함할 수 있다. L_a는 펩타이딜 리간드 링커로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, L_a는 $(PA)_n$(서열번호 9323), $(G)_n$(서열번호 9385), $(GS)_n$(서열번호 9386), $(GGS)_n$(서열번호 9387), $(GGGS)_n$(서열번호 9388), $(GGGGS)_n$(서열번호 9389), 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합일 수 있으며, 여기서, p는 독립적으로 1 내지 10의 정수일 수 있다.

[0505] 화학적 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함하는 IL-7Rαγc 리간드의 예는 도 13A 내지 도 13D에 열거된다.

[0506] 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함하는 IL-7Rαγc 리간드의 예는 도 14A 내지 도 14D에 열거된다.

[0507] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 이황화결합을 포함할 수 있다. IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드는 적어도 2개의 시스테인을 포함할 수 있다. IL-7Rα 리간드의 적어도 2개의 시스테인은 이황화결합을 통해 다른 시스테인에 결합될 수 있고, Rγc 리간드의 적어도 2개의 시스테인 각각은 이황화결합을 통해 시스테인에 결합될 수 있다.

[0508] IL-7Rαγc 리간드에서, IL-7Rα 리간드의 2개의 시스테인은 이황화결합을 통해 함께 결합될 수 있고/있거나 Rγc 리간드의 2개의 시스테인은 이황화결합을 통해 함께 결합될 수 있다. IL-7Rαγc 리간드에서, IL-7Rα 리간드의 시스테인은 이황화결합을 통해 Rγc 리간드의 시스테인에 결합될 수 있거나, IL-7Rα 리간드의 2개의 시스테인의 각각은 Rγc 리간드의 시스테인에 결합될 수 있다. 예를 들어, 하기 구조 (5)를 갖는 IL-7Rαγc 리간드에서:

[0509] $$-X-C^1-X-C^2-X-L-Y-C^3-Y-C^4-Y- \quad (5)$$

[0510] 여기서, -X-C^1-X-C^2-X-는 2개의 시스테인, 즉, C^1 및 C^2을 갖는 IL-7Rα 리간드의 아미노산 서열, 예컨대, 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나를 나타내고, 각각의 X는 독립적으로 하나 이상의 아미노산이며; -Y-C^3-Y-C^4-Y-는 2개의 시스테인, 즉, C^3 및 C^4를 갖는 Rγc 리간드의 아미노산 서열, 예컨대, 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나를 나타내고, 각각의 Y는 독립적으로 하나 이상의 아미노산이고, -L-은 IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드에 결합하는 IL-7Rαγc 리간드 링커이다.

[0511] 식 (5)의 IL-7Rαγc 리간드에서, C^1은 C^2에 결합될 수 있고, C^3은 이황화결합을 통해 C^4에 결합될 수 있으며; C^1은 C^3에 결합될 수 있고, C^2는 이황화결합을 통해 C^4에 결합될 수 있거나, 또는 C^1은 C^4에 결합될 수 있고, C^2는 이황화결합을 통해 C^3에 결합될 수 있다.

[0512] 2개 초과의 시스테인을 포함하는 IL-7Rαγc 리간드는 가장 큰 활성을 나타내는 Cys-Cys 결합(이황화물 브리지), 예를 들어, Cys 1-2, 및 Cys 3-4의 바람직한 패턴을 가질 수 있고, 다른 이황화물 패턴은 바람직한 활성을 나타내고, 유용한 특성을 가질 수 있다.

[0513] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 410 또는 420 내지 461, 서열번호 410 또는 420 내지 461의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 410 또는 420 내지 461에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 IL-7Rα 리간드; 및 서열번호 965 또는 1029 내지 1031, 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 Rγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0514] IL-7Rαγc 리간드에서, IL-7Rα 리간드의 C-말단은 Rγc 리간드의 N-말단에 연결될 수 있다.

[0515] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 410 또는 420 내지 461에 대해 70% 초과, 80% 초과 또는 90% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 IL-7Rα 리간드, 및 서열번호 965 또는 1029 내지 1031에 대해 70% 초과, 80% 초과 또는 90% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 Rγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0516] IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드 각각은 독립적으로 하나 이상의 측접 아미노산, 예컨대, 하나 이상의 글리신을 포함할 수 있다. 예를 들어, IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드의 N-말단 및 C-말단 각각은 독립적으로 글리신을 포함할 수 있다.

[0517] IL-7Rα 리간드의 N-말단은, 예를 들어, 1 내지 50개의 아미노산, 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 10, 또는 1 내지 5개를 포함하는 가요성 링커를 통해 Rγc 리간드의 C-말단에 결합될 수 있다. 가요성 링커는, 예를 들어, 5개 초과의 아미노산, 10개 초과, 20개 초과, 30개 초과, 40개 초과 또는 50개 초과의 아미노산을 포함할 수 있다. 링커는, 예를 들어, $(G)_n$(서열번호 9390), $(GS)_n$(서열번호 9391), $(GGS)_n$(서열번호 9392), $(GGGS)_n$(서열번호 9393), $(GGGGS)_n$(서열번호 9394) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합일 수 있으며, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 5의 정수일 수 있다. 예를 들어, 링커는 GGGGS (서열번호 9395) 또는 GGGGSGG (서열번호 9404)일 수 있다.

[0518] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2012의 아미노산 서열(-VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ-), 또는 서열번호 2012에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0519] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2058의 아미노산 서열(-VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{300}-GGVVCQDWEGVELCWQ-), 또는 서열번호 2058에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, 여기서, X^{300}은 1 내지 20개의 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 예를 들어, X^{300}은 $(G)_n$(서열번호 9390), $(GS)_n$(서열번호 9391), $(GGS)_n$(서열번호 9392), $(GGGS)_n$(서열번호 9393), $(GGGGS)_n$(서열번호 9394) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택될 수 있으며, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 5의 정수일 수 있다. 예를 들어, X^{300}은 $(P)_n$ (서열번호 9420) 또는 $(PA)_n$(서열번호 9421)로부터 선택될 수 있고, 여기서, n은 1 내지 20의 정수이다. X^{300}은, 예를 들어, $(PX)_n$(서열번호 9429)을 포함할 수 있으며, 여기서, 각각의 X는 알라닌, 라이신 또는 글루탐산으로부터 독립적으로 선택될 수 있고, n은 1 내지 20의 정수일 수 있다. X^{300}은 $(PA)_n$일 수 있으며, n은, 예를 들어, 1 내지 10의 정수(서열번호 9425)일 수 있다.

[0520] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2059의 아미노산 서열(-VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM-X^{301}-VVCQDWEGVELCWQ-) 또는 서열번호 2059에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, 여기서, X^{301}은 1 내지 20개의 아미노산을 포함한다. 예를 들어, 예를 들어, X^{301}은 $(G)_n$(서열번호 9390), $(GS)_n$(서열번호 9391), $(GGS)_n$(서열번호 9392), $(GGGS)_n$(서열번호 9393), $(GGGGS)_n$(서열번호 9394) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택될 수 있으며, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 5의 정수일 수 있다.

[0521] 서열번호 2012 내지 2023 및 2058 내지 2059 중 어느 하나 또는 서열번호 2012 내지 2023 및 2058 내지 2059 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열의 IL-7Rαγc 리간드에서, IL-7Rα 리간드의 시스테인은 이황화결합을 통해 함께 결합될 수 있고, Rγc 리간드의 시스테인은 이황화결합을 통해 함께 결합될 수 있다. 특정 IL-7Rαγc 리간드에서, IL-7Rα 리간드의 시스테인은 Rγc 리간드의 시스테인에 결합될 수 있다.

[0522] 서열번호 454 및 바이오틴일화된 펩타이드::NA-HRP 복합체를 갖는 IL-7Rα 리간드에 기반한 서열번호 407, 454 및 457을 갖는 절단된 IL-7Rα 리간드를 이용하는 ELISA 경쟁 분석의 결과를 C-말단 절단에 대해 도 7에 나타내고 N-말단 절단에 대해 도 8에 나타낸다.

[0523] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2060 내지 2069 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

[0524]

서열번호 2060	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2061	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2062	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2063	GWGIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2064	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2065	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2066	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
서열번호 2067	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
서열번호 2068	GWGIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
서열번호 2069	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM$(PA)_8$GVVCQDWEGVELCWQGG

[0525] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2070 내지 2094 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

서열번호 2070	IEGRGGQCIHWDIETLLSCVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2071	IEGRGGVPWCTLDPGSLQCAWFGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2072	IEGRGGRYECADLPGGLHCEFRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2073	RHFDDIIPWCTLDPGSLQCAYLGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2074	HLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2075	VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGRHFDDIIPWCTLDPGSLQCAYL
서열번호 2076	VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKH
서열번호 2012	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2077	HCKHWDLESLLLCVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2078	QCVHWDLDTLFGCIREQLELGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2079	VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGQCVHWDLDTLFGCIREQLEL
서열번호 2080	IRSCLWQPGALHCTWWAEEEPVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2081	VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGIRSCLWQPGALHCTWWAEEEPV
서열번호 2082	IPWCLLDPGGLQCVWLGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2083	VVCQDWEGVELCWQGGGGSGGIPWCLLDPGGLQCVWL
서열번호 2084	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQG
서열번호 2085	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
서열번호 2086	GVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
서열번호 2087	GGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
서열번호 2088	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2089	WGIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2090	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2091	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2092	VHRIPWCTLDPGGLQCAWIRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2093	VHRIPWCTLDPGGLQCAWVRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2094	VHRIPWCTLDPGGLQCAWARQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ

[0526]

[0527] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2095 내지 2109 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

서열번호 2095	GVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQG
서열번호 2096	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
서열번호 2097	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
서열번호 2098	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
서열번호 2099	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
서열번호 2100	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2101	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
서열번호 2102	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
서열번호 2103	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
서열번호 2104	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
서열번호 2105	IPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2106	IPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
서열번호 2107	IPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
서열번호 2108	IPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
서열번호 2109	IPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ

[0528]

[0529] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2060 내지 2109 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0530] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2060 내지 2109 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 2060 내지 2109 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N- 말단과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)을 독립적으로 포함할 수

있다.

[0531] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2060 내지 2109 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 2060 내지 2109 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0532] 서열번호 2060 내지 2109의 IL-7Rαγc 리간드는 인간 Rγc 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0533] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2060 내지 2109 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0534] Rγc 리간드는 서열번호 2060 내지 2109 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0535] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

[0536]

서열번호 2110	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM–X^{400}–VVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2111	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQ–X^{400}–VVCQDEGVELCWQ
서열번호 2112	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLR–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2113	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKH–X^{400}–VVCQWEGVELCWQ
서열번호 2114	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRM–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2115	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQM–X^{400}–VVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2116	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQ–X^{400}–VVCQDEGVELCWQ
서열번호 2117	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLR–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2118	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLGKH–X^{400}–VVCQWEGVELCWQ
서열번호 2119	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRM–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2120	IPWCTLDPGGLQCAWLRQM–X^{400}–VVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2121	IPWCTLDPGGLQCAWLRQ–X^{400}–VVCQDEGVELCWQ
서열번호 2122	IPWCTLDPGGLQCAWLR–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2123	IPWCTLDPGGLQCAWLGKH–X^{400}–VVCQWEGVELCWQ
서열번호 2124	IPWCTLDPGGLQCAWLRM–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ

[0537] 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{400}은, 예를 들어, $(G)_n$(서열번호 9390), $(GS)_n$(서열번호 9391), $(GGS)_n$(서열번호 9392), $(GGGS)_n$(서열번호 9393), $(GGGGS)_n$(서열번호 9394) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택될 수 있으며, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 5의 정수일 수 있다.

[0538] 2110 내지 2124 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{400}은 -GGGGSGG-(서열번호 9404)일 수 있다.

[0539] 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, 리간드는 각 말단 상에 측접하는 글리신, 예컨대 말단 중 하나 또는 둘 다에 2개의 측접하는 글리신을 포함할 수 있다.

[0540] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0541] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N- 말단과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)을 독립적으로 포함할 수 있다.

[0542] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은

하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0543] 서열번호 2110 내지 2124의 IL-7Rαγc 리간드는 인간 Rγc 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0544] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0545] Rγc 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0546] IL-7Rαγc 리간드는 식 (6)(서열번호 2125)의 아미노산 서열, 식 (6a)(서열번호 2126)의 아미노산 서열, 식 (6b)(서열번호 2127)의 아미노산 서열, 식 (6c)(서열번호 2128)의 아미노산 서열, 식 (6d)(서열번호 2129)의 아미노산 서열, 식 (6e)(서열번호 2130)의 아미노산 서열, 식 (6f)(서열번호 2131)의 아미노산 서열, 식 (6g)(서열번호 2132)의 아미노산 서열 중 어느 하나, 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열, 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나에 대해 80% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 갖는 펩타이드로부터 선택될 수 있다:

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6)

$$-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X2^{18}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6a)

$$-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6b)

$$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6c)

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6d)

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6e)

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6f)

$$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6g)

[0547]

[0548] 여기서,

[0549] X^{198}은 A, G, P, S, T 및 V로부터 선택되고;

[0550] X^{199}는 F, H, W 및 Y로부터 선택되며;

[0551] X^{200}은 A, G, H, K, P, R, S 및 T로부터 선택되고;

[0552] X^{210}은 A, G, P, S 및 T로부터 선택되며;

[0553] X^{217}은 A, G, H, K, P, R, S 및 T로부터 선택되고;

[0554] X^{218}은 아미노산 및 단일 결합으로부터 선택되고;

[0555] X^{219}는 아미노산 및 단일 결합으로부터 선택되고;

[0556] X^{400}은 $(G)_n$ (서열번호 9390), $(GS)_n$ (서열번호 9391), $(GGS)_n$ (서열번호 9392), $(GGGS)_n$ (서열번호 9393), $(GGGGS)_n$ (서열번호 9394) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택되며, 여기서, n은 1 내지 5의 정수이다.

[0557] 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서,

[0558] X^{198}은 V 및 G로부터 선택되고;

[0559] X^{199}는 H 및 W로부터 선택되며;

[0560] X^{200}은 R 및 G로부터 선택되고;

[0561] X^{210}은 G 및 S로부터 선택되며;

[0562] X^{217}은 R 및 G로부터 선택되고;

[0563] X^{218}은 Q, G, K 및 단일 결합으로부터 선택되고;

[0564] X^{219}는 G, H, M 및 단일 결합으로부터 선택된다.

[0565] 식 (6) 내지 (4g) 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{198}은 V일 수 있고, X^{199}는 H일 수 있으며, X^{200}은 R일 수 있다.

[0566] 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{198}은 G일 수 있고, X^{199}는 W일 수 있으며, X^{200}은 G일 수 있다.

[0567] 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{210}은 G일 수 있다.

[0568] 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{210}은 S일 수 있다.

[0569] 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{217}은 R일 수 있다.

[0570] 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{217}은 R일 수 있고, X^{218}은 Q일 수 있으며, X^{219}는 M일 수 있다.

[0571] 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{217}은 G일 수 있고, X^{218}은 K일 수 있으며, X^{219}는 H일 수 있다.

[0572] 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, IL-7Rα 리간드는 바로 앞의 아홉(9)개 단락에 정의된 바와 같은 변수의 임의의 조합에 의해 정의될 수 있다.

[0573] 서열번호 2125 내지 2139 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, X^{400}은 -GGGGSGG-(서열번호 9404)일 수 있다.

[0574] 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드에서, 리간드는 각 말단 상에 측접하는 글리신, 예컨대, 각 말단에 2개의 측접하는 글리신을 포함할 수 있다.

[0575] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0576] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 2070 내지 2090 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N- 말단과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)을 독립적으로 포함할 수 있다.

[0577] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 2070 내지 2095 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함한다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0578] 서열번호 2125 내지 2132의 IL-7Rαγc 리간드는 인간 Rγc 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0579] IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0580] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 1pM 내지 100μM, 10pM 내지 10μM, 100pM 내지 1μM, 0.001μM 내지 1μM, 또는 0.01μM 내지 1μM의 IC_{50}으로 IL-7R, 예컨대, 인간 IL-7R에 결합할 수 있다.

[0581] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7R, 예컨대, 인간 IL-7R에 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 100pM 미만, 10pM 미만 또는 1pM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0582] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rα 서브유닛 및 Rγc 서브유닛 각각에, 예컨대, 인간 IL-7Rα 서브유닛 및 인간 Rγc 서브유닛의 각각에 1pM 내지 100μM, 10pM 내지 10μM, 100pM 내지 1μM, 0.001μM 내지 1μM, 또는 0.01μM 내지 1μM의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0583] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rα 서브유닛 및 Rγc 서브유닛 각각, 예컨대 인간 IL-7Rα 서브유닛 및 인간 Rγc 서브유닛 각각에 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 100pM 미만, 10pM 미만 또는 1pM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다.

[0584] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 TF-1-7α 세포에서의 STAT5 인산화에 대해, 예를 들어, 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 100pM 미만, 10pM 미만 또는 1pM 미만의 EC_{50}을 나타낼 수 있다.

[0585] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 TF-1-7α 세포에서의 STAT5 인산화에 대해, 예를 들어, 1pM 내지 100μM, 10pM 내지 10μM, 100pM 내지 1μM, 0.001μM 내지 1μM, 또는 0.01μM 내지 1μM의 EC_{50}을 나타낼 수 있다.

[0586] 본 개시내용에 의해 제공된 탠덤 IL-7Rαγc 리간드는 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다. 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 선형 또는 비선형 구조를 형성하도록 함께 결합될 수 있다. 예를 들어, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드는 식 (7a) 또는 식 (7b)의 구조를 가질 수 있다:

[0587]
$$AGL\text{–}(\text{–}L_{t1}\text{–}AGL\text{–})_{n1}\text{–}L_{t1}\text{–}AGL \quad (7a)$$

$$L_{t2}\{(\text{–}L_{t1}\text{–}AGL\text{–})_{n2}\text{–}L_{t1}\text{–}AGL\}_p \quad (7b)$$

[0588] 여기서,

[0589] 각각의 AGL은 독립적으로 IL-7Rαγc 리간드로부터 선택될 수 있고;

[0590] L_{t1}은 2가 탠덤 링커일 수 있으며;

[0591] L_{t2}는 p-가 탠덤 링커일 수 있고;

[0592] n1은 1 내지 6의 정수일 수 있으며;

[0593] n2는 0 내지 6의 정수일 수 있고;

[0594] p는 3 내지 8의 정수일 수 있다.

[0595] 식 (7a) 및 (7b)의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드에서, 각각의 IL-7Rαγc 리간드는 동일할 수 있다.

[0596] 식 (7a) 및 (7b)의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드에서, 적어도 하나의 IL-7Rαγc 리간드는 다른 IL-7Rαγc 리간드와 상이할 수 있다.

[0597] 식 (7a) 및 (7b)의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드에서, 각각의 IL-7Rαγc 리간드는 독립적으로 각각의 IL-7Rαγc 리간드의 N-말단을 통해 또는 C-말단을 통해 탠덤 링커에 결합될 수 있다.

[0598] 식 (7a) 및 (7b)의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드에서, 각각의 IL-7Rαγc 리간드는 하나 이상의 측접하는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0599] 탠덤 링커, 즉, L^{t1} 및 L^{t2}는 펩타이딜 탠덤 링커일 수 있고, 예를 들어, 1 내지 50개의 아미노산, 2 내지 40개의 아미노산, 또는 5 내지 30개의 아미노산을 가질 수 있다.

[0600] 탠덤 링커는 화학적 링커, 예컨대, 본 개시내용에 의해 제공되는 트라이아졸-함유 링커를 포함할 수 있다.

[0601] 각각의 2가 탠덤 링커 L_{t1}은 다른 2가 탠덤 링커 각각과 동일할 수 있거나, 2가 탠덤 링커 중 적어도 하나는 다른 탠덤 링커와 상이할 수 있다.

[0602] 식 (7a)의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드에서, n은, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 수 있다.

[0603] 식 (7b)의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드에서, 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0604] 식 (7b)의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드에서, p는, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8일 수 있다.

[0605] p-가 탠덤 링커는 임의의 적합한 다작용성 화학적 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, 식 (7a) 및 (7b)의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드는 분자량이 10,000Da 미만, 6,000Da 미만, 2,000Da 미만, 1,000Da 미만 또는 500Da 미만일 수 있다.

[0606] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 천연 유래 단백질 또는 합성 분자에 결합되어 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 제공할 수 있다. 적합한 작제물 상대의 예는 중합체, 단백질, Fc-단편, 면역글로불린 단편 및 항체를 포함한다.

[0607] IL-7Rαγc 리간드 작제물은 목적하는 약물동태학 특성을 제공하고/하거나, 감소된 면역원성을 제공하고/하거나, 특정 세포 집단을 표적화하고/하거나 향상된 치료적 효능을 제공하도록 구성될 수 있다.

[0608] IL-7Rαγc 리간드는 작제물 링커를 통해 작제물 상대에 결합될 수 있다.

[0609] IL-7Rαγc 리간드 작제물은 작제물 상대에 결합된 단일 IL-7Rαγc 리간드 또는 작제물 상대에 결합된 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0610] 작제물 상대에 결합된 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드 각각은 동일할 수 있거나, 또는 IL-7Rαγc 리간드 중 적어도 하나는 작제물 상대에 결합된 다른 IL-7Rαγc 리간드 중 적어도 하나와 상이할 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는, 예를 들어, IL-7Rα 리간드의 아미노산 서열, Rγc 리간드의 아미노산 서열, IL-7Rαγc 리간드 링커의 아미노산 서열 또는 화학적 구조 및/또는 측접하는 아미노산의 아미노산 서열에 대해 상이할 수 있다.

[0611] IL-7Rαγc 리간드 각각은 각각의 작제물 링커를 통해 작제물 상대에 독립적으로 결합될 수 있다. 각각의 작제물 링커 각각은 동일할 수 있거나, 또는 작제물 링커 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 작제물 링커와 상이할 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, 길이 및/또는 화학적 조성, 예컨대, 작제물 링커의 아미노산 서열에 대해 상이할 수 있다.

[0612] 각각의 IL-7Rαγc 리간드는 각 IL-7Rαγc 리간드의 N-말단을 통해 또는 C-말단을 통해 작제물 상대에 독립적으로 결합될 수 있다.

[0613] IL-7Rαγc 리간드 작제물은 작제물 상대에 결합된 탠덤 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다. 탠덤 IL-7Rαγc 리간드는 작제물 링커를 통해 작제물 상대에 결합될 수 있다.

[0614] IL-7Rαγc 리간드 작제물은 작제물 상대에 결합된 단일 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 또는 작제물 상대에 결합된 둘 이상의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0615] 작제물 상대에 결합된 둘 이상의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 각각은 동일할 수 있거나, 또는 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 중 적어도 하나는 작제물 상대에 결합된 다른 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 중 적어도 하나와 상이할 수 있다. 탠덤 IL-7Rαγc 리간드는, 예를 들어, IL-7Rα 리간드, Rγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드 링커, 탠덤 링커 및/또는 측접하는 아미노산에 대해 상이할 수 있다.

[0616] 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 각각은 각각의 작제물 링커를 통해 작제물 상대에 결합될 수 있다. 각각의 작제물 링커 각각은 동일할 수 있거나, 또는 작제물 링커 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 작제물 링커와 상이할 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, 길이 및/또는 화학적 조성에 대해 상이할 수 있다.

[0617] 각각의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드는 각 탠덤 IL-7Rαγc 리간드의 N-말단을 통해 또는 C-말단을 통해 작제물 상대에 독립적으로 결합될 수 있다.

[0618] IL-7Rαγc 리간드 작제물은 작제물 상대에 결합된 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 및 적어도 하나의 탠덤 Rγc 리간드를 포함할 수 있다. 각각의 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 및 적어도 하나의 Rγc 리간드는 독립적으로 작제물 링커를 통해 작제물 상대에 결합될 수 있다. 예를 들어, IL-7Rαγc 리간드 작제물은 본 발명에 의해 제공되는 1 내지 10개의 IL-7Rα 리간드 및 본 개시내용에 의해 제공되는 1 내지 10개의 Rγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0619] IL-7Rαγc 리간드 작제물은, 예를 들어, 적어도 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 적어도 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 및/또는 적어도 하나의 Rγc 리간드를 포함할 수 있고, 단, IL-7Rαγc 리간드 작제물은 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 및 적어도 하나의 Rγc 리간드를 포함한다.

[0620] IL-7Rαγc 리간드 작제물은 분자의 측쇄에 결합된 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드, 예컨대, 중합체 또는 단백질을 형성하는 아미노산의 측쇄를 포함할 수 있다.

[0621] IL-7Rαγc 리간드 작제물은 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드가 중합체 또는 폴리펩타이드의 골격에 혼입된 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 손상시킬 수 있다. 따라서, IL-7Rαγc 리간드 작제물은 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드가 폴리펩타이드의 N-말단에 결합되고/되거나, 폴리펩타이드의 C-말단에 결합되고/되거나, 폴리펩타이드의 아미노산 측쇄에 결합되고/되거나 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 혼입되는 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0622] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 융합 단백질을 포함한다.

[0623] 적합한 융합 단백질 상대의 예는 Fc-단편, 면역글로불린, 예컨대, IgG1, IgG2 및 IgG4, 면역글로불린 단편, 예컨대, IgG1, IgG2 및 IgG4 단편, 천연 유래 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA), 항체, 기타 인간 단백질 및 돌연변이체 및/또는 이들의 변이체, 단백질 및 폴리펩타이드를 포함한다. 융합 단백질 상대는 천연 유래 단백질, 변형된-천연 유래 단백질 또는 합성 단백질일 수 있다.

[0624] 융합 상대는 세포-표적화를 위해, 이중 약리학을 위해, 그리고/또는 향상된 효능을 위해 바람직한 약물동태학 프로파일을 제공하는 데 사용될 수 있다.

[0625] 예를 들어, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rαγc 리간드의 순환 반감기를 증가시키는 단백질에 융합될 수 있다. IgG 또는 IgG-Fc 쇄와 치료 단백질의 융합물은 단백질의 유체역학적 반경을 증가시킴으로써 이를 달성할 수 있고, 따라서 신장 청소율을 감소시키고, 융합 단백질의 신생아 Fc 수용체(FcRn)-매개 재순환을 통해, 그에 따라 순환 반감기를 연장시킨다. 다른 융합 단백질은 약물동태학, 생체분포, 약력학, 약리학, 세포독성, 선택성 및/또는 표적화와 같은 특성을 변형시키도록 설계될 수 있다.

[0626] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질은 융합 단백질 상대에 결합된 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드 각각은 각 IL-7Rαγc 리간드의 N-말단을 통해 또는 C-말단을 통해 융합 단백질 상대에 독립적으로 결합될 수 있다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드 각각은 동

일할 수 있다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 IL-7Rαγc 리간드와 상이할 수 있다. IL-7Rαγc 리간드와 융합 상대 사이의 접합에서 아미노산 서열은 두 단백질 서열의 직접 융합일 수 있거나 개재 펩타이딜 융합 링커와의 융합일 수 있다. 펩타이딜 링커는 IL-7Rαγc 리간드와 융합 상대 사이에 스페이서로서 포함될 수 있다. 펩타이딜 링커는 성분 단백질 및 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드의 적절한 단백질 접힘 및 안정성을 촉진시키고/시키거나, 단백질 발현을 개선시킬 수 있고/있거나 IL-7Rαγc 리간드 및/또는 융합 상대의 생체활성을 향상시킬 수 있다.

[0627] IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질에서 사용되는 펩타이딜 작제물 링커는 비구조화된 가요성 펩타이드가 되도록 설계될 수 있다. 펩타이딜 링커는, 예를 들어, 글리신 및 세린, 예컨대, 서열의 반복부, 예를 들어, $(G)_n$(서열번호 9385), $(GS)_n$(서열번호 9386), $(GGS)_n$(서열번호 9387), $(GGGS)_n$(서열번호 9388), $(GGGGS)_n$(서열번호 9389), 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 풍부할 수 있으며, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 완전히 연장된 β-가닥 입체구조를 갖는 가요성 펩타이딜 링커는, 예를 들어, 잔기당 3.5Å의 말단에서 말단까지의 길이를 가질 수 있다. 따라서, 5, 10, 15 또는 10개 잔기의 펩타이딜 링커는, 예를 들어, 각각 17.5Å, 35Å, 52.5Å, 70Å, 140Å, 또는 140Å 초과의 최대 완전 연장된 길이를 가질 수 있다.

[0628] 펩타이딜 작제물 링커는 강성 링커, 예컨대, 프롤린 및 다른 아미노산, 예컨대, 알라닌, 라이신 또는 글루탐산을 포함하는 링커일 수 있다. 예를 들어, 강성 링커는 $(PA)_n$일 수 있으며, 여기서, n은 1 내지 20의 정수(서열번호 9421), 예컨대, $(PA)_{10}$(서열번호 9428)이다. 펩타이딜 작제물 링커는 IL-7R의 IL-7Rα 서브유닛 및/또는 Rγc 서브유닛과의 IL-7Rαγc 리간드의 맞물림을 용이하게 하고/하거나, IL-7R에 대한 IL-7Rαγc 리간드의 결합을 용이하게 하고/하거나, 융합 단백질 순환을 가능하게 하고/하거나 IL-7Rαγc 리간드의 순환 반감기를 연장시키기 위해, 개개 융합 단백질 모이어티의 적절한 입체구조 및 배향을 제공하는 것을 용이하게 할 수 있다.

[0629] IL-7Rαγc 하나 이상의 리간드를 포함하고 목적하는 생물학적 활성 및 약제학적 특징을 갖는 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질을 얻기 위해 선택될 수 있는 융합 단백질의 설계 및 작제를 위한 다수의 옵션이 있다. 설계 옵션은, 예를 들어, IL-7Rα 리간드, Rγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 링커의 선택을 포함하는 IL-7Rαγc 리간드; 융합 상대 단백질 결합 모이어티; 융합 단백질에서 융합 상대 결합 모이어티의 입체배치; IL-7Rαγc 리간드를 융합 상대에 결합시키는 펩타이딜 링커; 및 융합 상대 단백질을 포함한다.

[0630] 일반적으로, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질의 제조는, 예를 들어, 중합효소 연쇄 증폭 반응(PCR), 플라스미드 DNA의 제조, 제한효소에 의한 DNA의 절단, 올리고뉴클레오타이드의 제조, DNA의 결찰, mRNA의 단리, 적합한 세포 내로의 DNA의 도입, 숙주의 형질전환 또는 형질감염 및 숙주의 배양을 수반하는, 인식된 재조합 DNA 기법을 이용하여 제조될 수 있다. 추가적으로, IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질은 무질서 유발제(chaotropic agent)를 이용하여 그리고 잘 공지된 전기이동, 원심분리 및 크로마토그래피 방법을 이용하여 단리 및 정제될 수 있다.

[0631] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질은 하나 이상의 작은 유비퀴틴-관련 변형제(SUMO) 단백질을 포함할 수 있다. 유비퀴틴-유사 변형제 SUMO에 의한 세포 단백질의 변형은 다양한 세포 과정, 예컨대, 핵 수송, 신호 전달 및 단백질의 안정화를 조절할 수 있다. 일단 세포 표적에 공유적으로 부착되면, SUMO는 단백질/단백질 및 단백질/DNA 상호작용을 조절할 뿐만 아니라 표적 단백질을 국소화 및 안정화시킨다.

[0632] 예를 들어, IL-7Rαγc 리간드는 SUMO 단백질을 융합 상대, 예컨대, IgG 또는 Fc-단편에 결합시키는 제2 링커에 추가로 결합되는 SUMO 단백질에 결합되는 제1 링커에 결합될 수 있다. SUMO 융합은 발현을 향상시키고/시키거나, 용해도를 촉진시키고/시키거나 최적화된 단백질 접힘을 용이하게 할 수 있다. 고도로 안정한 구조의 부착, 예컨대, 융합 상대 단백질의 N-말단 또는 C-말단에서 유비퀴틴 또는 SUMO의 부착은 안정성을 증가시킴으로써 수율을 증가시킬 수 있다. 유비퀴틴 및 유비퀴틴-유사 단백질의 가용화 효과는 또한 달리 불용성인 단백질에 대한 세정제-유사 효과를 발휘하는 유비퀴틴 및 SUMO의 코어 구조의 외부 친수성 및 내부 소수성에 의해 부분적으로 설명될 수 있다.

[0633] 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 목적하는 약물동태학 특성을 제공하는 화합물에 결합될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 합성 중합체에 또는 전신 순환에서 장기간의 반감기를 나타내는 단백질, 예컨대, 천연 유래 단백질에 결합될 수 있다.

[0634] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드는 이러한 반감기 연장이 환자에서 부작용 또는 이상반응의 가능성 또는 강도를 증가시킬 위험을 증가시킬 위험 없이 IL-7Rαγc 리간드의 혈청 반감기를 연장시키는 분자에 접

합 또는 융합될 수 있다. 장기간의 혈청 반감기 IL-7Rαγc 리간드의 투약은 보다 낮은 전신 최대 노출(C_{max})을 갖는 연장된 목표 적용범위를 가능하게 할 수 있다. 장기간의 혈청 반감기는 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물의 보다 낮은 투여 용량 및/또는 덜 빈번한 투약 요법의 사용을 가능하게 할 수 있다.

[0635] IL-7Rαγc 리간드의 혈청 반감기는 임의의 적합한 방법에 의해 연장될 수 있다. 이러한 방법은 신생아 Fc 수용체에 결합하는 펩타이드에 IL-7Rαγc 리간드를 연결하는 단계 또는 장기간의 혈청 반감기를 갖는 단백질, 예컨대, IgG, IgG Fc 단편에 또는 인간 혈청 알부민(HSA)에 IL-7Rαγc 리간드를 연결하는 단계를 포함한다.

[0636] IL-7Rαγc 리간드 약물동태학 작제물의 예는, (a) 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 자연적으로 긴 반감기 단백질 또는 단백질 도메인, 예컨대, Fc 융합체, 트랜스페린 융합체 또는 알부민 융합체에 재조합적으로 융합시키는 것; (b) 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 비활성 폴리펩타이드, 예컨대, XTEN®, 호모아미노산 중합체(HAP, HAPylation), 프롤린-알라닌-세린 중합체(PAS, PASylation), 엘라스틴-유사 펩타이드(ELP, ELPylation), 또는 젤라틴-유사 단백질 GLK 중합체에 재조합적으로 융합시키는 것; (c) 반복 화학적 모이어티, 예컨대, 페길화(PEGylation) 또는 하이알루론산에 대한 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드의 화학적 접합에 의한 유체역학적 반경을 증가시키는 것; (d) 폴리시알산에 의해 또는 음으로 하전된 고도로 시알릴화된 펩타이드, 예컨대, 카복시-말단의 펩타이드(융모성 생식선 자극호르몬(CG) β-쇄의 CTP)에 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 융합시킴으로써 음전하를 증가시키는 것; 또는 (e) 정상적으로 긴 반감기 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA), 트랜스페린, 인간 면역글로불린 IgG의 불변 단편 Fc 쇄에 대한 융합체 또는 XTEN®와 같은 비천연 폴리펩타이드에 대한 융합체의 펩타이드 또는 단백질-결합 도메인에 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 접합시키는 것을 포함한다.

[0637] 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 합성 중합체에 결합될 수 있다.

[0638] 예를 들어, IL-7Rαγc 리간드는 전신 순환에서 IL-7Rαγc 리간드의 반감기를 연장시키기 위해 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 쇄에 접합될 수 있다. PEG는, 예를 들어, 5kDa 내지 100kDa, 10kDa 내지 80kDa, 또는 20kDa 내지 60kDa의 분자량을 가질 수 있다.

[0639] 페길화는 화학적 또는 효소적으로 달성될 수 있고, 접합체의 생물물리학 및 생화학적 특성은, 예를 들어, PEG 쇄의 구조, 크기, 수 및 위치에 따를 수 있다. 페길화는 단백질분해 절단 부위를 마스킹함으로써 그리고/또는 이들의 유체역학적 반경을 증가시켜, 신장 청소율을 감소시킴으로써, IL-7Rα 리간드의 순환 반감기를 연장시킬 수 있다.

[0640] IL-7Rαγc 리간드는 선형 또는 분지형 쇄 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜 (mPEG) 중 하나에 접합되어, 분자량 및 유체역학적 반경의 증가 및 신장에 의한 사구체여과율의 감소를 초래할 수 있다. PEG는 동등한 크기의 단백질보다 더 큰 유체역학적 반경을 생성하는 고도로 가요성인 비하전, 대부분 비-면역원성, 친수성 및 비-생체분해성인 분자이다. 페길화는 약리학적으로 활성인 화합물의 반감기를 연장시키기 위해 사용되었다.

[0641] IgG와 유사하게, 혈청 알부민은 보통 긴 순환 반감기를 나타낸다. 이들 기능적 및 구조적으로 관련없는 단백질의 반감기 연장은 FcRn과의 상호작용으로부터 주로 유래된다. HSA는 IgG와 상이한 부위에서 FcRn에 결합하지만, 상호작용 둘 다 pH-의존적이며, 세포 대사로부터의 FcRn-매개 구조(rescue)를 야기한다. IL-7Rαγc 리간드 작제물은, 예를 들어, HSA에 대한 유전자 융합, HSA-결합 모이어티에 대한 접합, 및 HSA-결합 항체 또는 항체 단편에 대한 융합을 포함한다.

[0642] 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 XTEN® 폴리펩타이드(Amunix Pharmaceuticals Inc.)에 결합될 수 있다. XTEN® 폴리펩타이드는 일반적으로 200개 이상의 아미노산 길이이며, scFv의 항원 결합 영역을 마스킹하고, 비구조화되고, 낮은 면역원성을 갖도록 설계된다. XTEN® 폴리펩타이드는 치료제의 순환 반감기를 증가시킬 수 있다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 XPAT® 폴리펩타이드(Amunix Pharmaceuticals Inc.)에 결합될 수 있다. XPAT® 폴리펩타이드는 프로테아제에 대한 기질을 포함하고, 하나 이상의 프로테아제에 의해 활성이 되고, 절단율을 선택하고, 특이성을 부여하도록 설계될 수 있다.

[0643] 혈청 트랜스페린(Tf)에 대한 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드의 유전자 융합은 향상된 약물동태학을 초래할 수 있다. 혈청 트랜스페린은 세포 및 조직 내로의 전신 순환으로부터의 철 수송을 매개하는 80kDa 당단백질이다. 제이철 이온에 결합될 때, 트랜스페린은 대부분의 세포 유형 표면 상에 나타난 트랜스페린 수용체(TfR)에 대해 고친화도를 나타낸다. 상호작용 시, Tf/TfR 복합체는 엔도솜 내로의 수용체-매개 엔도사이토시스를 통해 내재화되고, 여기서, 철은 방출되며, 이어서, Tf/TfR은 세포 표면으로 재순환된다. Tf 또는 TfR-결합 항체에 대한 단백질 치료제의 융합은 반감기 연장, TfR을 과발현시키는 악성 세포의 표적화 및 혈액뇌장벽을 가로지르는 치료

제의 수송을 위한 *rai* 모세혈관 내피의 표적화를 위해 사용될 수 있다.

[0644] IgG 또는 Fc에 대한 IL-7Rαγc 리간드의 융합은 IL-7Rαγc 리간드의 증가된 결합활성을 초래할 수 있고, 단백질 G/친화도 크로마토그래피를 통해 정제를 제공하고, IL-7Rαγc 리간드의 순환 반감기를 연장시킬 수 있다.

[0645] IL-7Rαγc 리간드/IgG 융합 단백질의 반감기 연장은 증가된 분자 크기로 인한 감소된 신장 청소율과 FcRn-매개 재순환의 조합으로부터 초래된다.

[0646] 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는, 예를 들어, IgG1, IgG2 또는 IgG4를 포함하는 임의의 적합한 IgG에 결합될 수 있다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 N-말단, C-말단의 아미노산 측쇄를 포함하는 IgG의 임의의 적합한 부분, 예컨대, 경쇄 VL 또는 중쇄 VH에 결합될 수 있거나, 또는 IgG의 경쇄 또는 중쇄의 아미노산 서열에 혼입될 수 있다.

[0647] 하나 이상의 IL-7Rα 리간드는 알부민에 비공유 결합될 수 있다. 알부민에 대한 IL-7Rα 리간드의 비공유 결합은 단백질 분해를 위해 리간드를 차폐할 수 있고, 빠른 신장 청소율로부터 리간드를 보호할 수 있다. 비공유 결합의 특성은 IL-7Rα 리간드의 탈착을 가능하게 하며, 이에 의해 IL-7R과 상호작용하는 리간드의 능력을 용이하게 한다. IL-7Rα 리간드는 IL-7Rα 리간드에 목적하는 약물동태학 특성을 부여할 수 있는 하나 이상의 상이한 알부민 결합 단백질 도메인에 대한 비공유 결합을 용이하게 하도록 변형될 수 있다. 대안적으로, 알부민은 IL-7Rα 리간드에 목적하는 약물동태학 프로파일을 제공하도록 조작될 수 있다. 이들 알부민 결합 도메인은 거대화합물, 예컨대, IL-7Rα 리간드 작제물의 약물동태학을 개선시키는 데 사용될 수 있다. I1-7Rα 리간드는, 예를 들어, 알부민에 대해 고친화도를 갖는 알부민 결합 분자를 통해 알부민에 결합될 수 있다. 알부민 결합 분자는 고체상 합성 동안 재조합적으로 또는 화학적으로 IL-7Rα 리간드에 융합될 수 있다. 이러한 알부민 결합 분자는 20개 미만의 아미노산을 갖는 작은 펩타이드 또는 비-펩타이드 소분자 중 하나 일 수 있다.

[0648] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7Rαγc 리간드/IgG 작제물을 포함할 수 있다.

[0649] IgG 작제물은 적어도 하나의 중쇄 및 적어도 하나의 경쇄를 포함할 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는 중쇄의 N-말단에, 경쇄의 N-말단에, 중쇄의 C-말단에 그리고/또는 경쇄의 C-말단에 결합될 수 있다.

[0650] IL-7Rαγc 리간드는 중쇄의 C-말단에, 예를 들어, CH3 도메인에, 중쇄의 N-말단에 그리고/또는 경쇄의 N-말단에 결합될 수 있다.

[0651] IgG 작제물에서, IL-7Rαγc 리간드는 중쇄의 하나 또는 둘 다의 N-말단에, 경쇄의 하나 또는 둘 다의 N-말단에, 그리고/또는 중쇄의 하나 또는 둘 다의 C-말단에 결합될 수 있다.

[0652] IgG 작제물에서, IL-7Rαγc 리간드는 IgG의 아미노산 측쇄에 결합될 수 있다.

[0653] IgG 작제물에서, IgG 중쇄 및/또는 IgG 경쇄는 IgG 중쇄 및/또는 IgG 경쇄를 형성하는 아미노산 서열에 혼입된 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0654] IL-7Rαγc 리간드 IgG 작제물의 예를 도 14A 내지 도 14D에 나타낸다.

[0655] IL-7Rαγc 리간드 작제물의 다른 예는 도 17A 내지 도 17D에 나타낸다. 도 17A 내지 도 17D에서 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 구성하는 융합 단백질, 링커 및 리간드는 표 4에 나타낸다.

표 4

IL-7Rαγc 리간드 작제물.

번호	서열번호	Fc 융합 단백질	작제물 링커	IL-7Rα 리간드 서열번호	리간드 링커	Rγc 리간드 서열번호	IL-2Rαγc 리간드 서열번호
FP50	1253	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	475	GGGGS	965	1270
FP51	1254	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	476	GGGGS	965	1271
FP52	1255	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	477	GGGGS	965	1272
FP53	1256	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	403	GGGGS	965	1273
FP54	1257	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	395	GGGGS	965	1274
FP55	1258	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	403	GGGGS	965	1275
FP56	1259	hIgG2-Fc	$(GGGGS)_2$	395	GGGGS	965	1276
FP1	1212	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP57	1260	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	394	GGGGS	965	1277
FP58	1261	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	402	GGGGS	965	1278
FP59	1262	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	402	GGGGS	965	1279
FP60	1263	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	396	GGGGS	965	1280
FP61	1264	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	396	GGGGS	965	1281
FP62	1265	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	397	GGGGS	965	1282
FP63	1266	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	397	GGGGS	965	1283
FP8	1219	PEM HC	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP64	1267	hIgG1-Fc-홀	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP65	1268	hIgG1-Fc-홀	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP14	1225	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	407	GGGGS	965	2012
FP66	1269	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	458	GGGGS	965	1284
FP67	1270	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	409	GGGGS	965	1285
FP68	1271	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	457	GGGGS	965	1286
FP69	1272	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	457	GGGGS	965	1287
FP70	1273	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	471	GGGGS	965	1288
FP71	1274	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	467	GGGGS	965	1289
FP72	1275	hIgG2-Fc	$(GS)_{10}$	465	GGGGS	965	1290

[0656]

[0657] 서열번호 1270 내지 1290 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 IL-7Rαγc 리간드 작제물에서, IL-7Rα 리간드 및/또는 Rγc 리간드는 측접하는 아미노산, 예컨대, (G)n 글리신(여기서, n은 1 내지 10의 정수임)(서열번호 9385), 예컨대, 리간드의 카복실 말단 및/또는 아미노 말단 상에 2개의 글리신(GG)(서열번호 9399)을 가질 수 있다.

[0658] IL-7Rαγc 작제물에서, IgG에 IL-7Rαγc 리간드를 결합시키는 각 링커는 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0659] 예를 들어, IL-7Rαγc 리간드는 IgG 중쇄의 하나 또는 둘 다의 C-말단에, IgG 경쇄의 하나 또는 둘 다의 C-말단에, IgG 중쇄의 하나 또는 둘 다의 N-말단에, 그리고/또는 IgG 경쇄의 하나 또는 둘 다의 N-말단에 결합될 수 있다. IL-7Rαγc 리간드가 IgG 중쇄 및/또는 경쇄에 결합되는 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 나타내는 예는 도 14A 내지 도 14D에 나타낸다. IL-7Rαγc 리간드 각각은 적합한 작제물 링커를 통해 IgG에 결합될 수 있다.

[0660] 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 IgG 단편, 예컨대, 단일 경쇄 VL 도메인, 단일 중쇄 VH 도메인에 또는 Fc 영역에 결합될 수 있다. 단편은 임의의 적합한 면역글로불린, 예컨대, IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM으로부터 유래될 수 있다. 단편은 임의의 적합한 IgG, 예를 들어, IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터 유래될 수 있다.

[0661] 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 Fc-단편에 결합될 수 있다. Fc-단편은 단량체일 수 있거나, 이량체일 수 있거나, 또는 변형된 Fc-단편일 수 있다. 이량체 Fc-단편은 N-말단 상에 하나 이상의 이황화결합을 포함할 수 있다. 변형의 예는 면역글로불린 중쇄 중 하나의 CH3 도메인에 노브(knob) 변형 및 다른 면역글로불린 중쇄에 홀(hole) 변형을 포함하는 노브-인투-홀 변형이다.

[0662] 본 개시내용에 의해 제공된 작제물은 IL-7Rαγc 리간드-Fc 융합 단백질을 포함한다. Fc 쇄는 동형이량체 Fc 쇄 또는 이형이량체 Fc 쇄 중 하나에 자기 조립되는 2개의 상이한 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 융합 단백질은 Fc 쇄, 하나 이상의 Fc 쇄 링커 및 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다. Fc 쇄 링커는 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드를 Fc 쇄에 결합시킨다.

[0663] Fc 쇄는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 면역글로불린 아이소타입을 포함하는 임의의 적합한 면역글로불린 아이소타입의 Fc 쇄를 포함할 수 있다. Fc-단편은, 예를 들어, IgG1, IgG2 또는 IgG4를 포함하는, 임의의 적합한 IgG 면역글로불린으로부터 유래될 수 있다.

[0664] IL-7Rαγc 리간드 Fc-융합 단백질은 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드 각각은 Fc 쇄에 결합된 다른 IL-7Rαγc 이중 리간드와 동일할 수 있거나 상이할 수 있다.

[0665] IL-7Rαγc 리간드 Fc-단편 작제물, 즉, IL-7Rαγc 리간드 Fc 융합은 하나의 Fc-쇄의 C-말단에 또는 Fc-단편의 Fc-쇄 둘 다의 C-말단에 결합된 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0666] IL-7Rαγc 리간드 Fc 융합 작제물은, 예를 들어, Fc-단편의 N-말단에 결합된 하나의 IL-7Rαγc 리간드 또는 Fc-단편의 N-말단에 결합된 2개의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다.

[0667] IL-7Rαγc 리간드 Fc 융합 작제물은 Fc-단편의 C-말단에 결합된 1 또는 2개의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있고, 1 또는 2개의 IL-7Rαγc 리간드는 Fc-단편의 N-말단에 결합될 수 있다.

[0668] 각 IL-7Rαγc 리간드는 Fc 링커를 통해 Fc-단편에 공유 결합될 수 있다. IL-7Rαγc 리간드를 Fc-단편에 결합시키는 각각의 Fc 링커는 동일 또는 상이할 수 있다.

[0669] 각 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rαγc 리간드의 N-말단을 통해 또는 C-말단을 통해 Fc 링커에 독립적으로 결합될 수 있다.

[0670] IL-7Rαγc 리간드 Fc-단편 작제물의 예는 도 15A 내지 도 15F 및 도 16A 내지 도 16F에 나타낸다.

[0671] Fc 융합 단백질은, 예를 들어, 융합된 IL-7Rαγc 리간드 및 선택적으로 Fc-링커를 포함하는 Fc 쇄 중 적어도 하나와 함께 2개의 Fc 쇄를 포함할 수 있다. 이량체 Fc-융합 단백질은 1가 IL-7Rαγc 리간드-Fc-융합체로도 지칭될 수 있는 한 개의 IL-7Rαγc 리간드를 갖도록 구성될 수 있으며, 여기서 IL-7Rαγc 리간드는 Fc 쇄 중 하나에 공유결합되고, 다른 Fc 쇄는 IL-7Rαγc 리간드에 결합되지 않는다. 2가 IL-7Rαγc 리간드 Fc-융합체에서, IL-7Rαγc 리간드는 각각의 Fc 쇄에 융합된다.

[0672] 동형이량체 2가 IL-7Rαγc 리간드 Fc 융합 단백질에 추가로, 1가 IL-7Rαγc 리간드 Fc-융합 단백질에서, 하나의 Fc 쇄는 비어있을 수 있고, 이형이량체화 변이체는 2개의 Fc 쇄를 함께 가져오는 데 사용될 수 있다. 이들 실시형태는 이형이량체 Fc 쇄 및 이형이량체 Fc 융합 단백질을 형성하도록 자기조립될 수 있는 2개의 상이한 변이체 Fc 서열의 사용에 의존한다. 이형이량체를 생성하는 데 사용될 수 있는 다수의 메커니즘이 있다. 추가로, 이들 메커니즘은 이형이량체화의 고효율을 보장하기 위해 조합될 수 있다. 이형이량체화 변이체는 입체 변이체, 예컨대, 노브 및 홀 또는 왜곡(skew) 변이체, 전하쌍 변이체 및 pH 변이체를 포함할 수 있다.

[0673] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 하나 이상의 IL-7Rα 리간드가 작제물 상대에 결합되고 독립적으로 하나 이상의 Rγc 리간드가 작제물 상대에 결합되는 작제물을 포함한다. 예를 들어, IL-7Rα 리간드 리간드는 Fc 단편 또는 면역글로불린의 C-말단에 결합될 수 있고, Rγc 리간드는 Fc 단편 또는 면역글로불린의 N-말단에 결합될 수 있다. 다른 예로서, IL-7Rα 리간드는 Fc 단편 또는 면역글로불린의 하나의 중쇄의 C-말단에 결합될 수 있고, Rγc 리간드는 Fc 단편 또는 면역글로불린의 다른 중쇄에 결합될 수 있다.

[0674] 하나 이상의 IL-7Rα 리간드 및/또는 하나 이상의 Rγc 리간드를 포함하는 작제물은 작제물 상대에 결합된 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다. 도 15A 내지 도 15F 및 도 16A 내지 도 16F는 Fc 단편 및 면역글로불린 각각의 예를 나타내며, 이때 리간드는 작제물 상대의 C-말단 및/또는 N-말단에 결합된다. 리간드 각각은 IL-7Rαγc 리간드, IL-7Rα 리간드 또는 Rγc 리간드로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0675] 단백질 또는 합성 중합체를 포함하는 작제물에서, 하나 이상의 IL-7Rα 리간드, 하나 이상의 Rγc 리간드 및/또

는 하나 이상의 IL-7RαγC 리간드는 작제물 상대에 결합될 수 있다. 예를 들어, 리간드는 단백질의 C-말단 및 N-말단에 또는 중합체의 말단기에, 그리고/또는 작용기화된 측쇄에 결합될 수 있다.

[0676] 하나 이상의 IL-7Rα 리간드 및 하나 이상의 Rγc 리간드 각각은 작제물 링커를 통해 작제물 상대에 독립적으로 결합될 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 임의의 강성 또는 가요성 링커일 수 있고, IL-7R과의 목적하는 상호작용을 용이하게 하도록 선택될 수 있다.

[0677] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 리간드 작제물은, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 임의의 펩타이드, 중합체, Fc-단편, 면역글로불린 단편 및 항체를 포함하는 작제물 상대에 IL-7RαγC 리간드 또는 탠덤 IL-7RαγC 리간드를 공유결합시키는 작제물 링커를 포함할 수 있다.

[0678] 작제물 링커는 IL-7R 상의 결합 부위에 대한 IL-7RαγC 리간드의 결합을 용이하게 하도록 구성될 수 있다. 작제물 링커는 IL-7RαγC 리간드에 의한 IL-7R의 활성화를 용이하게 하도록 구성될 수 있다.

[0679] 작제물 링커는 펩타이딜 작제물 링커일 수 있다. 펩타이딜 작제물 링커는, 예를 들어, 2 내지 30개의 아미노산, 2 내지 25개의 아미노산, 2 내지 20개의 아미노산, 2 내지 15개의 아미노산 또는 2 내지 10개의 아미노산을 포함할 수 있다. 펩타이딜 작제물 링커는, 예를 들어, 30개 미만의 아미노산, 25개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산, 15개 미만의 아미노산, 10개 미만의 아미노산, 또는 5개 미만의 아미노산을 포함할 수 있다. 펩타이딜 작제물 링커는, 예를 들어, 2개 초과의 아미노산, 4개 초과의 아미노산, 8개 초과의 아미노산, 12개 초과의 아미노산 또는 16개 초과의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0680] 펩타이딜 작제물 링커는, 예를 들어, 5Å 내지 500Å, 예컨대, 10Å 내지 400Å, 50Å 내지 300Å 또는 100Å 내지 200Å의 길이를 가질 수 있다. 펩타이딜 작제물 링커는, 예를 들어, 5Å 초과, 10Å 초과, 50Å 초과, 100Å 초과, 200Å 초과, 300Å 초과 또는 400Å 초과의 길이를 가질 수 있다.

[0681] 작제물 링커는 화학적 작제물 링커일 수 있다. 화학적 작제물 링커는, 예를 들어, 5Å 내지 500Å, 예컨대, 10Å 내지 400Å, 5Å 내지 300Å 또는 100Å 내지 200Å의 길이를 가질 수 있다. 화학적 링커는, 예를 들어, 5Å 초과, 10Å 초과, 50Å 초과, 100Å 초과, 200Å 초과, 300Å 초과 또는 400Å 초과의 길이를 가질 수 있다.

[0682] 화학적 작제물 링커는, 예를 들어, 3 내지 100개의 결합, 5 내지 90개의 결합, 10 내지 80개의 결합 또는 20 내지 60개의 결합을 포함하는 골격을 포함할 수 있다. 화학적 작제물 링커는, 예를 들어, 3개 초과의 결합, 5개 초과의 결합, 10개 초과의 결합, 20개 초과의 결합, 50개 초과의 결합 또는 100개 초과의 결합을 포함하는 골격을 포함할 수 있다.

[0683] 적합한 펩타이딜 작제물 링커의 예는 $(GGGGS)_n$(서열번호 9384), $(GGS)_n$(서열번호 9382), $(GGGS)_n$(서열번호 9383), $(GG)_n$(서열번호 9407), $(GS)_n$(서열번호 9381) 및 $(PA)_n$(서열번호 9421) 중 어느 하나를 갖는 펩타이드를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 20, 예컨대, 2 내지 25, 2 내지 20, 2 내지 16, 3 내지 12, 4 내지 10 또는 6 내지 8의 정수일 수 있다. 펩타이딜 작제물 링커는, 예를 들어, $(GS)_{10}$(서열번호 9407) 또는 $(PA)_{10}$ (서열번호 9428)일 수 있다.

[0684] IL-7RαγC 리간드는 IL-7RαγC 리간드의 N-말단을 통해 또는 C-말단을 통해 작제물 링커에 결합될 수 있다.

[0685] 하나 초과의 IL-7RαγC 리간드를 갖는 IL-7RαγC 리간드 작제물에서, IL-7RαγC 리간드 각각은 독립적 작제물을 통해 작제물 상대에 결합될 수 있다. 작제물 링커의 각각은 동일할 수 있거나, 작제물 링커의 적어도 하나는 상이할 수 있다. 각각의 하나 초과의 IL-7RαγC 리간드는 IL-7RαγC 리간드의 N-말단을 통해 또는 C-말단을 통해 각 작제물 상대에 결합될 수 있다.

[0686] 작제물 링커는 절단 가능한 작제물 링커를 포함할 수 있다. 절단 가능한 작제물 링커는 생체내에서, 예를 들어, 특정 pH의 존재 하에, 효소적으로 또는 에너지의 적용에 의해, 예컨대, 자외선 또는 적외선 조사를 포함하는 전자기 복사의 적용에 의해 절단될 수 있다.

[0687] IL-7RαγC 작제물은 관문 저해제, 예컨대, PD-1 관문 저해제(예를 들어, 항체 관문 저해제, 예컨대, 펨브롤리주맙 및 세미플리맙을 포함)에 결합된 하나 이상의 IL-7RαγC 리간드를 포함할 수 있다.

[0688] IL-7RαγC 작제물, 예컨대, 관문 저해제 작제물에서, 하나 이상의 IL-7RαγC 리간드는 아미노산 서열, 예를 들어, 서열번호 2012 내지 2023 중 어느 하나, 또는 서열번호 2012 내지 2023 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 가질

수 있다:

서열번호 2012	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2013	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
서열번호 2014	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
서열번호 2015	HRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
서열번호 2016	HRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQD
서열번호 2017	HRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ
서열번호 2018	RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
서열번호 2019	RIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
서열번호 2020	RIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWWEGVELCWQ
서열번호 2021	IPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQWEGVELCWQ
서열번호 2022	IPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDEGVELCWQ
서열번호 2023	IPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWGVELCWQ

[0689]

[0690] IL-7Rαγc 작제물, 예컨대, 관문 저해제 항체 작제물에서, 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2012 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 하나의 중쇄의 C-말단, 중쇄 둘 다의 C-말단, 하나의 중쇄의 N-말단, 중쇄 둘 다의 N-말단, 하나의 경쇄의 N-말단, 경쇄 둘 다의 N-말단, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합에 결합된 서열번호 2012 내지 2023 중 어느 하나에 대해 아미노산 서열 유사성을 갖는 IL-7Rαγc 리간드를 가질 수 있다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드 각각은, 예를 들어, 1 내지 50개의 아미노산을 포함할 수 있는 작제물 링커를 통해 관문 저해제 항체에 독립적으로 결합될 수 있다.

[0691] IL-7Rαγc 리간드의 N-말단은 작제물 링커를 통해 관문 저해제 항체에 결합될 수 있다.

[0692] 작제물 링커는, 예를 들어, $(G)_n$ (서열번호 9385), $(GS)_n$ (서열번호 9386), $(GGS)_n$ (서열번호 9387), $(GGGS)_n$ (서열번호 9388), $(GGGGS)_n$ (서열번호 9389)로부터 선택될 수 있고, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 작제물 링커는, 예를 들어, $(P)_n$(서열번호 9420) 또는 $(PA)_n$ (서열번호 9421)로부터 선택될 수 있고, 여기서, n은 1 내지 20의 정수이다. 작제물 링커는 $(PX)_n$ (서열번호 9429)을 포함할 수 있으며, 여기서, 각각의 X는 알라닌, 라이신 또는 글루탐산으로부터 독립적으로 선택될 수 있고, n은 1 내지 20의 정수이다. 작제물 링커는, 예를 들어, $(PA)_n$을 포함할 수 있으며, 여기서 n은, 예를 들어, 1 내지 10의 정수일 수 있다(서열번호 9423). 각각의 작제물 링커는 이것이 결합된 IL-7Rαγc 리간드가 IL-7R 작용제가 되도록 선택될 수 있다. 링커는, 예를 들어 $(GGGGS)_n$일 수 있고, 여기서, n은 1 내지 5의 정수이다(서열번호 9324).

[0693] IL-7Rαγc 리간드 작제물은, 경쇄가 서열번호 1218의 아미노산 서열(도 14B), 또는 서열번호 1218에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열을 갖는 아미노산 서열(도 14B; FP7)을 갖고; 중쇄가 서열번호 1219의 아미노산 서열(도 14B; FP8)), 또는 서열번호 1219에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열(도 14B; FP8)을 갖는, 펨브롤리주맙/IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질일 수 있다.

[0694] 펨브롤리주맙/IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질은 2개의 펨브롤리주맙 중쇄 및 2개의 펨브롤리주맙 경쇄를 포함할 수 있되, 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2095 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2095에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 IL-7Rαγc 리간드는 하나의 중쇄의 C-말단, 중쇄 둘 다의 C-말단, 하나의 중쇄의 N-말단, 중쇄 둘 다의 N-말단, 하나의 경쇄의 N-말단, 경쇄 둘 다의 N-말단

또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합에 결합된다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드 각각은, 예를 들어, 1 내지 50개의 아미노산을 포함할 수 있는 작제물 링커를 통해 펨브롤리주맙 항체에 독립적으로 결합될 수 있다.

[0695] IL-7Rαγc 리간드의 N-말단은 작제물 링커를 통해 펨브롤리주맙에 결합될 수 있다.

[0696] 작제물 링커는, 예를 들어, $(G)_n$ (서열번호 9385), $(GS)_n$ (서열번호 9386), $(GGS)_n$ (서열번호 9387), $(GGGS)_n$ (서열번호 9388), $(GGGGS)_n$ (서열번호 9389) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택될 수 있으며, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 10의 정수일 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, $(P)_n$(서열번호 9420) 또는 $(PA)_n$ (서열번호 9421)로부터 선택될 수 있고, 여기서, n은 1 내지 20의 정수이다. 작제물 링커는 $(PX)_n$ (서열번호 9429)을 포함할 수 있으며, 여기서, 각각의 X는 알라닌, 라이신 및 글루탐산으로부터 독립적으로 선택될 수 있고, n은 1 내지 20의 정수일 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, $(PA)_n$을 포함할 수 있으며, 여기서 n은, 예를 들어, 1 내지 10의 정수일 수 있다(서열번호 9423). 각각의 작제물 링커는 이것이 결합된 IL-7Rαγc 리간드가 IL-7R 작용제가 되도록 선택될 수 있다. 링커는, 예를 들어, $(GGGGS)_n$일 수 있고, 여기서, n은 1 내지 5의 정수이다(서열번호 9394).

[0697] IL-7Rαγc 리간드 작제물은 hIgG2/IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질일 수 있으며, 여기서, hIgG2는 서열번호 1211(도 11)의 아미노산 서열 또는 서열번호 1211(도 11)에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 갖고, 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2095의 아미노산 서열 또는 서열번호 2012, 2084 내지 2087 및 2091 내지 2095에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 hIgG2의 하나의 C-말단, hIgG2의 C-말단 둘 다, hIgG2의 하나의 N-말단, hIgG2의 N-말단 둘 다, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합에 결합된다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드 각각은, 예를 들어, 1 내지 50개의 아미노산을 포함할 수 있는 작제물 링커를 통해 IgG2에 독립적으로 결합될 수 있다. IgG 융합 상대는 hIgG1 또는 hIgG4일 수 있고, 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 hIgG2에 대해 기재된 바와 같이 hIgG1 또는 hIgG4 융합 상대에 결합될 수 있다.

[0698] IL-7Rαγc 리간드의 N-말단은 작제물 링커를 통해 hIgG2에 결합될 수 있다.

[0699] 작제물 링커는, 예를 들어, $(G)_n$(서열번호 9385), $(GS)_n$(서열번호 9386), $(GGS)_n$(서열번호 9387), $(GGGS)_n$(서열번호 9388), $(GGGGS)_n$(서열번호 9389) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택될 수 있으며, 여기서, n은 1 내지 10의 정수, 예컨대, 1 내지 6 또는 1 내지 3일 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, $(P)_n$(서열번호 9420) 또는 $(PA)_n$(서열번호 9421)로부터 선택될 수 있고, 여기서, n은 1 내지 20의 정수이다. 작제물 링커는 $(PX)_n$(서열번호 9429)을 포함할 수 있으며, 여기서, 각각의 X는 알라닌, 라이신 및 글루탐산으로부터 독립적으로 선택될 수 있고, n은 1 내지 20의 정수일 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, $(PA)_n$을 포함할 수 있으며, 여기서 n은, 예를 들어, 1 내지 10의 정수일 수 있다(서열번호 9423). 각각의 작제물 링커는 이것이 결합된 IL-7Rαγc 리간드가 IL-7R 작용제가 되도록 선택될 수 있다. 링커는, 예를 들어, $(GGGGS)_n$일 수 있고, 여기서, n은 1 내지 5의 정수이다(서열번호 9394).

[0700] IL-7Rαγc 리간드/면역글로불린 융합 단백질은 면역글로불린에 결합된 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드, 예컨대, hIgG1, hIgG2, hIgG3 또는 hIgG4를 포함할 수 있다. IL-7Rαγc 리간드/면역글로불린 작제물의 예는 도 15A 내지 도 15F 및 도 16A 내지 도 16F에 나타내며, 여기서, 면역글로불린은 C-말단 및/또는 N-말단 중 하나에 결합된 중쇄(231) 및 경쇄(232), 및 중쇄(231) 및/또는 경쇄(232)의 IL-7Rαγc 리간드(233)를 포함한다.

[0701] IL-7Rαγc 리간드 작제물은 면역글로불린 Fc-단편에 결합된 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함할 수 있다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 아미노산 서열, 예를 들어, 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2095 또는 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2095에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 가질 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는 C-말단 및/또는 N-말단에 그리고 Fc 단편의 Fc-쇄 중 하나 또는 둘 다에 결합될 수 있다. 도 15A 내지 도 15F 및 도 16A 내지 도 16F에 나타낸 바와 같이, IL-7Rαγc 리간드(223)는 Fc-쇄(221 및 222) 중 한 또는 둘 다에 결합될 수 있다.

[0702] Fc-단편은, 예를 들어, 임의의 적합한 면역글로불린, 예컨대, hIgG1, hIgG2, hIgG3 또는 hIgG4로부터 유래될 수

있다.

[0703] IL-7Rαγc 리간드의 N-말단은 작제물 링커를 통해 Fc-단편에 결합될 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, $(G)_n$(서열번호 9385), $(GS)_n$(서열번호 9386), $(GGS)_n$ (서열번호 9387), $(GGGS)_n$(서열번호 9388), $(GGGGS)_n$(서열번호 9389) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택될 수 있으며, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 10의 정수, 예컨대, 1 내지 6 또는 1 내지 3일 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, $(P)_n$(서열번호 9420) 또는 $(PA)_n$(서열번호 9421)로부터 선택될 수 있고, 여기서, n은 1 내지 20의 정수이다. 작제물 링커는 $(PX)_n$(서열번호 9429)을 포함할 수 있으며, 여기서, 각각의 X는 알라닌, 라이신 및 글루탐산으로부터 독립적으로 선택될 수 있고, n은 1 내지 20의 정수일 수 있다. 작제물 링커는, 예를 들어, $(PA)_n$을 포함할 수 있으며, 여기서 n은, 예를 들어, 1 내지 10의 정수일 수 있다(서열번호 9422). 각각의 작제물 링커는 이것이 결합된 IL-7Rαγc 리간드가 IL-7R 작용제가 되도록 선택될 수 있다. 링커는, 예를 들어, $(GGGGS)_n$일 수 있고, 여기서, n은 1 내지 5의 정수이다(서열번호 9394).

[0704] 기능적으로, IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7R 작용제, IL-7R 길항제, 진단 시약, 영상화 시약, 표적화 화합물, 세포독성 화합물 및 이중 약리학을 나타내는 화합물일 수 있다.

[0705] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물은 치료 효능을 향상시키는 화합물에 특성을 부여하는 하나 이상의 모이어티에 부착될 수 있다. 특성의 예는 효력, 수성 용해도, 극성, 친유성, 약물동태학, 표적화, 생체이용 가능성, pH-의존적 결합, 생활성, 약력학, 세포 활성, 대사, 효능, 가역적 무능화(케이징(caging)), 선택성 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함한다.

[0706] IL-7Rαγc 결합 화합물은 생체내에서 절단 가능한 하나 이상의 모이어티를 포함할 수 있다. 모이어티는, 예를 들어, 표적 특이적 또는 표적 풍부 효소 또는 pH에 의해 표적 특이적 환경에서 절단 가능할 수 있다. 모이어티는 전자기 에너지, 예컨대, 가시광선 또는 적외선에 대한 노출 시 그리고/또는 열 에너지에 대한 노출에 의해 절단 가능할 수 있다.

[0707] IL-7Rαγc 결합 화합물은 종양-표적화 모이어티, 예를 들어, 종양-특이적 항체, 종양-특이적 항체-단편, 종양-특이적 단백질, 종양-특이적 펩타이드, 비-펩타이딜 종양 세포 리간드, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함할 수 있다.

[0708] IL-7Rαγc 결합 화합물은 면역 세포-표적화 모이어티, 예를 들어, 면역 세포-특이적 항체, 면역 세포-특이적 항체-단편, 면역 세포-특이적 단백질, 면역 세포-특이적 펩타이드, 비-펩타이딜 면역 세포-리간드, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함할 수 있다.

[0709] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7R 작용제로서 작용되는 화합물을 포함할 수 있다.

[0710] IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7Rα 서브유닛 및 Rγc 서브유닛에 결합할 수 있고, IL-7 수용체를 활성화할 수 있다. IL-7R 작용제는 IL-7Rα 서브유닛 및 Rγc 서브유닛에, 예를 들어, 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 100nM 미만, 10nM 미만 또는 1nM 미만의 IC_{50}으로 독립적으로 결합할 수 있다. IL-7R 작용제는 IL-7과 경쟁적 또는 비경쟁적으로 IL-7Rα 서브유닛 및/또는 Rγc에 결합할 수 있다.

[0711] IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드를 포함하는 IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7Rα 서브유닛 및 Rγc 서브유닛을 발현시키는 세포를 더 강력하게 활성화시키도록 구성될 수 있고, 이에 의해, 작용제의 용량을 조절함으로써 상이한 세포 유형의 표면 상에서 발현되는 IL-7R을 차별적으로 활성화시키는 능력을 용이하게 한다. 예를 들어, IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드를 포함하는 이형이량체 화합물과 함께 인큐베이션시켰을 때, IL-7R 서브유닛을 발현시키는 1차 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)는 신호 변환자 및 전사 활성자 5(STAT5)를 인산화시킨다.

[0712] IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7 수용체를 부분적으로 활성화시킬 수 있다. 부분적 활성화는, 예를 들어, 최대 활성화의 75% 미만, 최대 활성화의 50% 미만, 25% 미만, 10% 미만 또는 1% 미만인, 활성화 수준을 지칭한다. 최대 활성화(E_{max})는 높은 작용제 농도, 예컨대, IL-7의 고농도에서 달성 가능한 세포 신호(활성화)의 진폭이다. 부분적 IL-7R 작용제는 IL-7R을 발현시키는 상이한 세포 유형 중 IL-7Rα 및 Rγc 서브유닛의 활성화에 대한 IL-7R의 반응 수준을 조절하는 데 효과적일 수 있다. 예를 들어, 상이한 세포 유형은 IL-7R 서브유닛, 즉, IL-7Rα 및 Rγc 서브유닛 각각의 발현 수준에서 다르며, IL-7R 작용제에 대한 상이한 민감도를 나타내는 것으로 알려져 있다.

[0713] IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7Rα 리간드 및 변형된 Rγc 리간드를 포함할 수 있다. 변형된 Rγc 리간드는 IL-7R에 결합하고 활성화시키도록 선택 또는 설계될 수 있지만, IL-7R에 대해 낮은 또는 보통의 친화도 및 효력을 갖는다. 이러한 IL-7R 작용제는 IL-7Rα를 고도로 발현시키는 세포와 저수준의 IL-7Rα 발현을 갖는 세포 사이에서 IL-7R 활성화에 대한 보다 큰 차별적 민감도를 가질 수 있다.

[0714] IL-7Rαγc 결합 화합물은 하나 이상의 IL-7Rα 리간드 및 하나 이상의 Rγc 리간드를 포함할 수 있다. 다중 IL-7Rα 리간드 및 다중 Rγc 리간드의 존재는 IL-7Rα 및/또는 Rγc의 낮은 발현 수준을 갖는 세포에 비해서 IL-7Rα 및/또는 Rγc 화합물을 고도로 발현시키는 세포 상에서 IL-7R 작용제의 효력을 우선적으로 증가시킬 수 있다.

[0715] IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7 수용체의 활성화에 의해 매개되는 것 이외의 추가적인 약리학적 활성을 갖는 모이어티를 포함할 수 있다. 약리학적 활성은 IL-7R 작용제에 의해 상승적인 치료 효능을 갖는 활성일 수 있거나 또는 약리학적 활성은 IL-7R 작용제에 의해 상승적이지 않은 치료 효능을 갖는 활성일 수 있다. 적합한 약리학적 모이어티의 예는 관문 분자의 저해제인 항체 및 항체 단편, 전세포자멸사 및 항-세포자멸사 분자, 세포독성 분자, 케모카인의 작용제, 케모카인의 길항제, 사이토카인, 성장인자 및 다른 세포 표면 수용체, 및 리간드 및 인테크린과 같은 세포 표면 접착 분자의 저해제를 포함한다.

[0716] 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 환자에서 특정 조직 또는 세포에 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 표적화하는 능력을 부여하는 표적화 모이어티를 포함하는 분자에 결합될 수 있다. 표적화 모이어티는 표적 조직 또는 표적 세포의 표면 상에서 발현된 세포-표면 단백질 또는 수용체에 대해 친화도를 가질 수 있고, 이에 의해 표적 조직 또는 세포에 IL-7Rαγc 리간드를 보낼 수 있다. 표적화 모이어티의 예는 세포 표면 단백질, 리간드, 생물학적 수용체 및 항원에 특이적인 항체 및 이의 단편을 포함하는 항원 결합 모이어티를 포함한다.

[0717] 항체는 표적 세포 유형의 표면 상에서 발현된 항원에 결합할 수 있다. 항체는 임의의 유용한 또는 알려진 유용한 약리학적 기능을 갖지 않을 수도 있지만 표적화된 항원을 발현시키지 않거나 또는 표적화된 세포 유형 또는 조직의 발현 수준보다 더 적은 표적화된 항원의 발현 수준을 갖는 세포 유형 또는 조직에 비해서 세포 유형 또는 조직을 우선적으로 표적화하도록 IL-7Rαγc 리간드 작제물로 향하는 작용을 한다. 항체는 세포 표면 항원에 결합될 때 유용한 약리학적 기능을 가질 수 있다. 이들 작제물은 이중 약리학 IL-7Rαγc 리간드 작제물로 지칭된다.

[0718] IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질은 하나 이상의 항원 결합 모이어티를 포함할 수 있다. 둘 이상의 항원 결합 모이어티는 동일한 항원으로 또는 상이한 항원으로 향할 수 있다.

[0719] 표적화 모이어티는 항원 결합 모이어티일 수 있고, IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질은 면역접합체일 수 있다. 면역접합체는 세포 표면 상에서, 혈액 혈청에서 그리고/또는 세포외 기질에서 질환 세포 표면 상의 바이러스 감염 세포 표면 상에서 발현된 항원에 결합할 수 있는 하나 이상의 항원 결합 모이어티를 포함할 수 있다.

[0720] 항원 결합 모이어티는 항체 또는 항체-단편을 포함할 수 있다. 항원 결합 모이어티는 면역글로불린 분자, 예를 들어, IgG1, IgG2 또는 IgG4 아이소타입을 포함하는 IgG 부류 면역글로불린일 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는 중쇄 중 하나 또는 둘 다에, 예컨대, CH3 도메인의 C-말단에서 결합될 수 있다. 항원 결합 모이어티는 Fab 분자, scFv 분자 또는 펩타이드일 수 있다.

[0721] 항원 결합 모이어티는, 예를 들어, 종양 세포 표면 상에서 또는 종양 세포 환경에서 발현된 항원, 면역 세포 상에서 발현된 항원, IL-7R의 IL-7Rα 및 Rγc 서브유닛, 예컨대, CD4+ T-세포, CD8+ T-세포, 또는 NK 세포를 우선적으로 발현시키는 세포 표면 상에서 발현된 항원과 같은 임의의 특이적 항원으로 향할 수 있다.

[0722] 종양 세포 상에서 발현된 적합한 항원 표적의 예는 섬유아세포 활성화 단백질(FAP), 테나신-C의 A1 도메인(TNC A1), 테나신-C의 A2(TNC A2), 피브로넥틴의 엑스트라도메인 B(EDB), 암배아 항원(CEA) 및 흑색종-연관 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸(MCSP)을 포함한다.

[0723] 표적화를 위해 사용될 수 있는 적합한 종양 항원의 다른 예는 MAGE, MART-1/Melan-A, gp100, 다이펩타이딜 펩티다제 IV(DPPIV), 아데노신 탈아미노효소-결합 단백질(ADAbp), 사이클로필린 b, 결장직장 연관 항원(CRC)-0017-A/GA733, 암성태아성 항원(CEA) 및 이의 면역원성 에피토프 CAP-1 및 CAP-2, etv6, aml1, 전립선 특이적 항원(PSA) 및 이의 면역원성 에피토프 PSA-1, PSA-2 및 PSA-3, 전립선 특이적 막 항원(PSMA), T-세포 수용체/CD3-제타 쇄, 종양 항원의 MAGE-패밀리(예를 들어, MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-AS, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-AS, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-

Xp4 (MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-C4, MAGE-CS), 종양 항원의 GAGE-패밀리, 예컨대, GAGE-I, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9, BAGE, RAGE, LAGE-I, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, 타이로시나제, p53, MUC 패밀리, HER2/neu, p21ras, RCAS1, a-태아단백질, E-카데린, a-카테닌, -카테닌 및 y-카테닌, p120ctn, gp100 Pmel117, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, 대장선종용증 단백질(APC), 포드린, 커넥신 37, Ig-이디오타이프, p15, gp75, GM2 및 GD2 강글리오사이드, 바이러스 생성물, 예컨대, 인유두종 바이러스 단백질, 종양 항원의 Smad 패밀리, lmp-1, PIA, EBY-암호화된 핵 항원(EBNA)-1, 뇌 글리코겐 포스포릴라제, SSX-1, SSX-2 (HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1 및 CT-7, 및 cerbB-2를 포함한다.

[0724] 바이러스 항원의 예는 인플루엔자 바이러스 혈구응집소, 엡스타인-바르 바이러스 LMP-1, C형 간염 바이러스 E2 당단백질, HIV gp160 및 HIV gp120을 포함한다.

[0725] ECM 항원의 예는 신데칸, 헤파라나제, 인테그린, 오스테오폰틴, 링크(link), 카데린, 라미닌, 라미닌 유형 EGF, 렉틴, 피브로넥틴, notch, 테나신 및 매트락신(matrixin)을 포함한다.

[0726] 표적화된 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질은, 예를 들어, FAP, Her2, EGFR, IGF-1R, CD2(T-세포 표면 항원), CD3(TCR과 연관된 이형다량체), CD22(B-세포 수용체), CD23(저친화도 IgE 수용체), CD30(사이토카인 수용체), CD33(골수성 세포 표면 항원), CD40(종양 괴사 인자 수용체), IL-6R(IL6 수용체), CD20, MCSP 및 PDGFR(혈소판-유래 성장인자 수용체)로부터 선택된 세포 표면 항원에 결합되도록 구성될 수 있다.

[0727] 표적화된 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7R을 또한 발현시키는 세포에 의해 세포 표면 상에서 발현되는 항원 또는 수용체에 결합할 수 있는 항원 결합 모이어티를 포함할 수 있다. IL-7R을 발현시키는 세포의 예는, 예를 들어, 미경험 T-세포, 기억 T-세포, 및 활성화된 T-세포, 예컨대, CD8+ T-세포, CD4+ T-세포를 포함한다.

[0728] 표적화된 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7R의 IL-7Rα 및 Rγc 서브유닛을 발현시키는 세포에 의해 발현된 항원 또는 수용체에 결합할 수 있는 항원 결합 모이어티를 포함할 수 있다. IL-7R의 IL-7Rα 및 Rγc 서브유닛을 발현시키는 세포의 예는, 예를 들어, 미경험 T-세포, 기억 T-세포, 및 활성화된 T-세포, 예컨대, CD4+ T-세포 및 CD8+ T-세포를 포함한다.

[0729] 미경험 CD4+ T-세포 표면 상에서 발현된 항원의 예는 CD4+, CD45RA+, CD45RO-, CCR7+ 및 CD25를 포함한다.

[0730] 미경험 CD8+ T-세포 표면 상에서 발현된 항원의 예는 CD8+, CD45RA+, CD45O+, CCR7+ 및 CD28+을 포함한다.

[0731] CD4+ T -세포 표면 상에서 발현된 항원의 예는 Th1 세포 마커, 예컨대, CD4+, CXCR3+, CCR5+, 및 IL12Rβ2+; Th2 세포 마커, 예컨대, CD4+, CCR4+, 및 IL12Rβ2+; Th9 세포 마커, 예컨대, CD4+, CCR3+, 및 CCR5+; Th17 세포 마커, 예컨대, CD4+, CCR6+, CCR4+, 및 NK1.1+; Th22 세포 마커, 예컨대, CD4+, CCR10+, CCR4+ 및 CCR6+; Treg 세포 마커, 예컨대, CD4+, CD127+, CD24+, 및 CTLA-4+; 및 Tfh 세포 마커, 예컨대, CD4+, CXCR5+, CD40L+ 및 ICOS+를 포함한다.

[0732] 세포독성 CD8+ T 세포 표면 상에서 발현된 항원의 예는 CD8+ 및 CCR7-을 포함한다.

[0733] 기억 T-세포 항원의 예는 CCR5, CCR7, CD11a, CD27, CD28, CD45RA, CD45RO, CD57 및/ CD62를 포함한다.

[0734] 미경험 T-세포 항원의 예는 CD45RA, CCR7, CD62L, CD127 및 CD132를 포함한다.

[0735] 표적화된 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 면역 반응을 조절하는 데 역할을 갖는 세포 표면 상에서 발현되는 항원 또는 수용체에 결합할 수 있는 항원 결합 모이어티를 포함할 수 있다.

[0736] 면역 반응 조절과 연관된 세포에 의해 발현되는 항원의 예는 PD-1, CTLA-4, CD20 및 CD30을 포함한다.

[0737] 표적화된 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 CD25와 같은 Treg 세포 표면 상에서 발현된 항원 또는 수용체에 결합할 수 있는 항원 결합 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, Treg 세포 표적화된 작제물은 IL-7Rαγc 리간드/다클리주맙 항체 융합체를 포함한다.

[0738] 본 개시내용에 의해 제공된 이중 약리학 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 및 약리학적 모이어티를 포함할 수 있다. 약리학적 모이어티는 IL-7R을 발현시키는 세포 상에서 또는 IL-7R을 발현시키는 것 이외의 세포 상에서 치료 효과를 발휘할 수 있다. 하나 이상의 IL-7Rαγc 리간드는 치료 화합물, 예를 들어, 항신생물제, 항미생물제, 호르몬, 면역조절제 및 항염증제를 포함하는 생물학적 제제에 연결될 수 있다.

[0739] 이중 약리학 IL-7Rαγc 리간드 작제물은, 예를 들어, 항체와 같은 단백질을 포함할 수 있다. 항체는 IgA 아이

소타입, IgD 아이소타입, IgE 아이소타입, IgG 아이소타입 또는 IgM 아이소타입일 수 있다. 이중 약리학 IL-7RαγC 리간드 작제물은 링커를 통해 약리학적으로 활성인 항체에 결합된 IL-7RαγC 리간드를 포함할 수 있다. 링커는 천연 유래 분자 또는 합성 분자일 수 있다.

[0740] 이중 약리학 IL-7RαγC 리간드 작제물은 Fc 링커를 통해 Fc 쇄에 결합된 항원 결합 모이어티 및 하나 이상의 IL-7RαγC 리간드를 갖는 항체를 포함할 수 있다.

[0741] 항체는 세포-특이적 항원과 관련된 항체를 포함할 수 있다. 세포-특이적 항원과 관련된 항체의 예는 알렘투주맙(CD52 항원), 트라스투주맙(Her2 단백질), 이브리투모맙 튜세탄 (CD20 항원), 브렌툭시맙 베도틴(CD30 항원), 아도-트라스투주맙 엠탄신(Her2 단백질), 블리나투모맙(CD19 단백질 및 CD3 단백질)을 포함한다.

[0742] 이중 약리학 IL-7RαγC 리간드 작제물은 암을 치료하는 데 유용한 것으로 알려진 모이어티를 포함할 수 있다. 암을 치료하는 데 유용한 것으로 알려진 단클론성 항체의 예는 알렘투주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 베바시주맙, 브렌툭시맙, 세미플리맙 세툭시맙, 트라스투주맙, 데노수맙, 리툭시맙, 이필리무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 펨브롤리주맙, 퍼투주맙, 리툭시맙 및 트라스투주맙을 포함한다.

[0743] 이중 약리학 IL-7RαγC 리간드 작제물은 관문 저해제, 예컨대, CTLA-4 저해제, PD-1 저해제, PD-L1 및 PD-L2 저해제인 것으로 알려진 모이어티를 포함할 수 있다.

[0744] 적합한 PD-1 저해제의 예는 니볼루맙, 세미플리맙 및 펨브롤리주맙을 포함하고; CTLA-4 저해제의 예는 이필리무맙을 포함하며; PD-L1 저해제의 예는 아테졸리주맙 및 더발루맙을 포함한다.

[0745] 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 데 유용한 단클론성 항체의 예는 압식시맙, 아달리무맙, 알레파셉트, 알렘투주맙, 바실릭시맙, 벨리무맙, 베즐로톡주맙, 카나키누맙, 세르톨리주맙, 다클리주맙, 데노수맙, 에팔리주맙, 골리무맙, 인플렉트라, 이필리무맙, 익세키주맙, 나틀리주맙, 니볼루맙, 올라라투맙, 아말리주맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 펨브롤리주맙, 리툭시맙, 토실리주맙, 트라스투주맙, 세쿠키누맙 및 우스테키누맙을 포함한다.

[0746] 이중 약리학 IL-7RαγC 리간드 항체 작제물은 관문 저해제에 대한 항체를 포함할 수 있다. 관문 저해제에 대한 항체는 CTLA-4 봉쇄 차단 항체, PD-1 저해제, 예컨대, 니볼루맙, 펨브롤리주맙 및 스파르탈리주맙; PD-L1 저해제, 예컨대, 아테졸리주맙; 및 고유 관문 봉쇄를 표적화하는 다른 항체, 예컨대, CISH를 포함한다.

[0747] 적합한 FDA-승인 항체 관문 저해제는 이필리무맙(CTLA-4), 니볼루맙(PD-1), 펨브롤리주맙(PD-1), 아테졸리주맙(PD-1), 아벨루맙(PD-1), 더발루맙(PD-1) 및 세미플리맙(PD-1)을 포함한다.

[0748] 이중 약리학 IL-7RαγC 리간드 작제물은 사이토카인 융합을 포함할 수 있다. IL-7RαγC 리간드 사이토카인 작제물은 천연 유래 또는 합성 분자에 결합된 하나 이상의 IL-7RαγC 리간드 및 하나 이상의 사이토카인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 IL-7RαγC 리간드 및 하나 이상의 사이토카인은 폴리펩타이드에 또는 IgG 또는 Fc-단편과 같은 단백질에 결합될 수 있다. 사이토카인은, 예를 들어, 인터류킨, 케모카인, 콜로니-자극 인자, 인터페론, 형질전환 성장인자 및 종양 괴사 인자로부터 선택될 수 있다.

[0749] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 리간드 작제물은 바이러스 작제물을 포함할 수 있다. 바이러스 작제물은 바이러스 표면 상에서 발현된 단백질, 바이러스에 의해 표적화된 세포표면 상에서 발현된 항원, 바이러스에 의해 표적화된 세포 표면 항원 또는 바이러스-유사 입자 또는 백신에 대해 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 리간드를 포함할 수 있다.

[0750] 본 개시내용에 의해 제공된 특정 IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 리간드 작제물은 재조합 DNA 기술을 이용하여 합성될 수 있다.

[0751] 본 개시내용에 의해 제공된 특정 IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 리간드 작제물은 합성 유기 화학 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0752] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 리간드 작제물은 IL-7R의 작용제이다.

[0753] IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 리간드 작제물은 IL-7R의 IL-7Rα 서브유닛 및/또는 RγC 서브유닛에 결합할 수 있고, IL-7R을 활성화시킬 수 있다. IL-7RαγC 리간드 또는 IL-7RαγC 리간드 작제물은 IL-7Rα 서브유닛 및/또는 RγC 서브유닛에, 예를 들어, 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 100nM 미만, 10nM 미만 또는 1nM 미만의 IC_{50}으로 독립적으로 결합할 수 있다.

[0754] IL-7RαγC 리간드 또는 IL-7RαγC 리간드 작제물은 IL-7Rα 서브유닛 및/또는 RγC 서브유닛에, 예를 들어,

100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 100nM 미만, 10nM 미만 또는 1nM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있다. IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7과 경쟁적 또는 비경쟁적으로 IL-7Rα 서브유닛 및/또는 Rγc 서브유닛에 결합할 수 있다.

[0755] An IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7Rα 서브유닛 및 Rγc 서브유닛을 발현시키는 세포를 더 강력하게 활성화시키도록 구성될 수 있고, 이에 의해, IL-7Rαγc 리간드 작용제 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물 작용제의 용량을 조절함으로써 상이한 세포 유형의 표면 상에서 발현되는 IL-7R을 차별적으로 활성화시키는 능력을 용이하게 한다. 예를 들어, IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물과 함께 인큐베이션시킬 때, IL-7Rαγc 서브유닛을 발현시키는 1차 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)는 신호 변환자 및 전사 활성자 5(STAT5)를 인산화시킨다.

[0756] IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물에 의해 유도된 TF-1-7α 또는 hPMBC에서 STAT5 인산화에 대한 EC_{50}은, 예를 들어, 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 100nM 미만, 10nM 미만 또는 1nM 미만일 수 있다.

[0757] IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물에 의해 유도된 TF-1-7α 세포에서 STAT5 인산화에 대한 EC_{50}은, 예를 들어, 1pM 내지 100μM, 10pM 내지 10μM, 또는 100pM 내지 1μM 범위 이내일 수 있다.

[0758] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 CD4+ 및 CD8+ 세포에서 STAT5 인산화 경로, AKT 인산화 경로 및 ERK1/2 인산화 경로를 활성화시킬 수 있다.

[0759] IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7R을 부분적으로 활성화시킬 수 있다. 부분적 활성화는, 예를 들어, 최대 활성화의 75% 미만, 최대 활성화의 50% 미만, 25% 미만, 10% 미만 또는 1% 미만인, 활성화 수준을 지칭한다. IL-7R의 최대 활성화(E_{max})는 높은 작용제 농도, 예컨대, IL-7의 고농도에서 달성 가능한 세포 신호(활성화)의 진폭을 지칭한다. 부분적 IL-7R 작용제는 IL-7R을 발현시키는 상이한 세포 유형 중 IL-7Rα 및 Rγc 서브유닛의 활성화에 대한 IL-7R의 반응 수준을 조절하는 데 효과적일 수 있다. 예를 들어, 상이한 세포 유형은 IL-7R 서브유닛, IL-7Rα 및 Rγc 각각의 발현 수준에서 다르며, IL-7R 작용제에 대한 상이한 민감도를 나타내는 것으로 알려져 있다.

[0760] IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 변형된 IL-7Rα 리간드 및/또는 Rγc 리간드를 포함할 수 있다. 변형된 IL-7Rα 및 Rγc 리간드는 IL-7R에 결합하고 활성화시키도록 선택 또는 설계될 수 있지만, IL-7R에 대해 낮은 또는 보통의 친화도 및 효력을 갖는다. 이러한 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7Rα를 고도로 발현시키는 세포와 저수준의 IL-7Rα 발현을 갖는 세포 사이에서 IL-7R 활성화에 대한 보다 큰 차별적 민감도를 가질 수 있다.

[0761] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 완전 IL-7R 작용제, 부분적 IL-7R 작용제, 편향 IL-7R 작용제 또는 IL-7R 길항제로서 작용할 수 있다.

[0762] 실시예에 나타내는 바와 같이, IL-7Rαγc 결합 화합물은 TF-1 IL-7Rα(TF-1-7α) 세포에서의 그리고 휴지 인간 PMBC에서의 STAT5 인산화에 대해 IL-7과 비슷한 전체 작용제로서 작용할 수 있다.

[0763] 실시예에 나타내는 바와 같이, TF-1 IL-7Rα 세포에서의 그리고 휴지 인간 PMBC에서의 STAT5 인산화에 대해, 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물은 1nm 미만에서 작용제 활성(EC_{50})을 나타낼 수 있다.

[0764] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7R 길항제로서 작용할 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 길항제 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물 길항제는 IL-7R에, 예를 들어, 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 0.1μM 미만 또는 0.01μM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있고, STAT5 인산화 분석과 같이 실시예에 개시된 임의의 기능성 분석을 이용하여 결정된 바와 같이, 검출 가능한 기능적 활성을 나타내지 않는다.

[0765] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 결합 화합물, 즉, IL-7Rαγc 리간드, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 진피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 경구, 경구적, 설하, 대뇌내, 질내, 경피, 직장, 흡입 또는 국소를 포함하는 임의의 적절한 투여 경로에 의해 환자에게 투여될 약제학적 조성물에 혼입될 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공된 약제학적 조성물은 주사 가능한 제형일 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공된 약제학적 조성물은 주사 가능한 정맥내 제형일 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공된 약제학적 조성물은 경구 제형일 수 있다. 경구 제형은 경구 투약 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 정맥내 투여용 또는

피하 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0766] 본 개시내용에 의해 제공된 약제학적 조성물은 환자에 대한 적절한 투여를 위한 조성물을 제공하기 위해 적합한 양의 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 치료적 유효량의 IL-7RαγC 결합 화합물을 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 비히클 및 약제학적 조성물을 제조하는 방법은 당업계에 기재되어 있다.

[0767] 따라서, 이는 요법을 위해 IL-7RαγC 결합 화합물 및/또는 이의 약제학적 조성물을 분석하고 사용하는 당업자의 능력 내에 있다.

[0768] IL-7RαγC 결합 화합물 및/또는 이의 약제학적 조성물은 일반적으로 의도된 목적을 달성하기 위해 유효량으로 사용될 수 있다. 암, 자가면역질환 또는 염증성 질환과 같은 질환을 치료하기 위한 용도를 위해, IL-7RαγC 결합 화합물 및/또는 이의 약제학적 조성물은 치료적 유효량으로 투여되거나 적용될 수 있다.

[0769] 본 명세서에 개시된 특정 장애 또는 병태의 치료에서 효과적일 IL-7RαγC 결합 화합물 및/또는 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적 조성물의 양은 장애 또는 병태의 특성에 부분적으로 의존할 것이며, 당업계에 공지된 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 또한, 시험관내 또는 생체내 분석은 선택적으로 최적의 투약 범위를 확인하게 하는데 사용될 수 있다. 투여되는 IL-7RαγC 결합 화합물 및/또는 임의의 앞서 언급한 약제학적 조성물의 양은, 특히, 치료 중인 환자, 환자의 체중, 고통의 중증도, 투여 방식 및 처방하는 의사의 판단에 따를 것이다.

[0770] IL-7RαγC 결합 화합물은 인간에서 사용하기 전에 목적하는 치료적 활성을 위해 시험관내 및 생체내에서 분석될 수 있다. 예를 들어, 시험관내 분석은 특정 화합물 또는 화합물의 조합물의 투여가 바람직한지의 여부를 결정하는 데 사용될 수 있다. 화합물은 또한 동물 모델 시스템을 이용하여 효과적이고 안전한 것으로 입증될 수 있다.

[0771] 특정 실시형태에서, 치료적 유효 용량의 IL-7RαγC 결합 화합물 및/또는 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적 조성물은 실질적인 독성을 야기하는 일 없이 치료적 이점을 제공할 것이다. IL-7RαγC 결합 화합물 및/또는 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적 조성물의 독성은 표준 약제학적 절차를 이용하여 결정될 수 있고, 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다. 독성과 치료적 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이다. IL-7RαγC 결합 화합물 및/또는 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적 조성물은 질환 및 장애를 치료함에 있어서 특히 높은 치료 지수를 나타낸다. IL-7RαγC 결합 화합물 및/또는 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적 조성물의 용량은 최소 독성을 갖는 유효 용량을 포함하는 순환 농도의 범위 이내일 것이다.

[0772] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 치료적 목적을 위해 환자에게 화합물을 투여하는 데 사용될 수 있는 키트에 포함될 수 있다. 키트는 환자에 투여하기에 적합한 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 환자에게 약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침을 포함할 수 있다. 키트는 암을 치료하거나, 자가면역질환을 치료하거나 또는 염증성 질환을 치료하기 위한 키트일 수 있다. 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 키트는 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물, 화합물을 투여하기 위한 약제학적으로 허용 가능한 비히클 및 환자에게 화합물을 투여하기 위한 지침을 포함할 수 있다.

[0773] 약제학적 조성물은 투여를 위한 지침과 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

[0774] 키트와 함께 공급된 지침은, 예를 들어, 전자적으로 판독 가능한 매체, 비디오 카세트, 오디오테이프, 플래시 메모리 소자로서 인쇄 및/또는 공급될 수 있거나, 또는 인터넷 웹 상에 공개되거나 또는 전자 통산으로서 환자 및/또는 의료인에게 배포될 수 있다.

[0775] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물은 암 신-항원(neo-antigen) 백신을 포함하는 특정 백신과 병용될 때 유용할 수 있다. 종양 DNA에서의 돌연변이는 신체에 대해 이물질인 새로운 단백질 서열을 생성한다. 백신은 종양-특이적 신-항원에 대해 환자의 면역계를 특이적으로 활성화시키도록 설계될 수 있다. 신-항원 백신과 병용하여 투여될 때, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물은 종양 미세환경에서 신-항원-특이적 T-세포를 확장 및 증식시킬 수 있고, 이에 의해 암 치료를 위한 백신-유발 신항원-특이적 T-세포의 최대 확장을 유도한다.

[0776] 따라서, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 작제물은 아쥬반트로서 사용될 수 있다. 아쥬반트는 보호 면역에 직접 참여하는 일 없이 백신의 효능을 향상시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물은 암 백신 또는 바이러스 백신과 함께 사용될 수 있다.

[0777] 최근의 연구는 IL-7이 효과적인 백신 아쥬반트로서 작용할 수 있다는 것을 시사한다. 예를 들어, IL-7Rα는 대

다수의 휴지, 미경험 CD8+ T 세포 상에서 발현되고; IL-7 신호전달은 림프구 감소증 숙주에서 증식 풀에 저친화도 항원에 특이적인 T 세포를 보충하고; 다른 Rγc 사이토카인과 같이, IL-7은 세포예정사를 방지한다. IL-7은 효과기 T-세포의 기억 T-세포로의 확장 및 발생 동안에 중요하기 때문에, IL-7이 백신접종 동안 효과기 T 세포의 발생 및 확장을 자극하는 데 사용될 수 있었다는 것은 합리적일 수 있다.

[0778] IL-7의 투여는 면역 반응을 증가시키기 위한 치료적 잠재력을 나타내었고, 백신-유발 T 세포 반응의 유효성을 향상시킬 수 있다.

[0779] 예를 들어, hIL-7 DNA의 공동 전달은 비-인간 영장류 모델에서 다유전자적(multigenic) HCV DNA 백신-유발 T 세포 반응을 증가시켰다.

[0780] 박테리아 감염에서, 패혈증 마우스 모델의 상황에서 IL-7의 치료적 잠재력은 보충된 호중구 수를 증가시킴으로써 입증되었다.

[0781] IL-7의 투여를 수반하는 요법은 만성 림프구성 맥락수막염(LCMV) 마우스 감염 모델에서 바이러스 제거를 야기하는 향상된 바이러스-특이적 T 세포 반응을 나타내었다. DNA 백신에 반응하여 유발된 CD8+ T 세포 반응의 수축기 동안 재조합 IL-7의 투여는 LCMV-특이적 기억 T-세포 수를 증가시켰다.

[0782] 인플루엔자 A 바이러스(IAV)의 뮤린 모델에서, Fc-융합 IL-7(IL-7-mFc)에 의한 단일 비강내 전처리는, 심지어 이미 존재하는 IAV-특이적 면역 없이도 장기간의 시간 동안 IAV-유발 사망으로부터 마우스를 보호하였지만, IL-7의 천연 형태에 의한 처리는 보호하지 못하였다는 것을 입증하였다. IL-7-mFc 처리는 폐-보존 효과기/기억 표현형 T(TRM-유사) 세포의 장기간 점유에 의해 폐에서 변경된 면역 환경을 유발하였는데, 이는 IAV-특이적 세포독성 T 림프구(CTL)가 증폭되게 하는 동안 바이러스 복제 및 면역병리학을 제한함으로써 IAV로부터의 보호에서 필수적인 역할을 한다.

[0783] 다른 연구에서, 마우스 IL-7을 발현시킨 재조합 RABV(rRABV)는 마우스에게 투여되며, 과발현 IL-7이 RABV 감염에 대한 오래 지속되는 1차 및 2차 항체 반응의 생성을 개선시켰다는 것이 발견되었다.

[0784] 재조합 IL-7 단백질이 항원-특이적 효과기 CD8+ T 세포의 활성화에 의해 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)-감염 마우스의 생존을 향상시킨다는 것이 보고되었다.

[0785] 더 나아가, IL-7-발현 플라스미드는 HSV-2 gD DNA 백신이 주사된 마우스에서 백신-유발 CTL 및/또는 Th2-형 면역 반응을 향상시킬 수 있다.

[0786] 다른 연구에서, 구제역 바이러스의 VP1 캡시드 단백질을 암호화하는 DNA 백신은 초기 아쥬반트로서 IL-6 발현 플라스미드와 함께 마우스에게 공동전달되고, 2차 아쥬반트로서 IL-7 발현 플라스미드로 부스팅되었다. pVAX-IL-6으로 면역화되고 pVAX- IL-7로 부스팅된 마우스는 활성화된 CD4+ T 세포에서 CD44high CD62Llow의 가장 높은 발현을 생성하였다.

[0787] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7Rαγc 서브유닛을 또한 발현시키는 세포 표면 막 상에서 발현되도록 조작될 때 세포 요법에 유용할 수 있다. NK 세포를 이용하거나 또는 재표적화된 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포를 이용하는 입양 면역요법은 신생물 및 바이러스 감염을 위한 치료로서 현재 연구 중이다. 이들 요법에 의한 한 가지 난제는 주입 세포의 최적이 아닌 지속적 생존이다.

[0788] IL-7Rαγc 리간드가 세포의 세포외 표면 상에서 발현되는 방법에서 막 단백질에 융합된 IL-7Rαγc 리간드를 암호화하는 DNA는 표준 기법을 이용하여 작제될 수 있다. IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 융합 단백질이 발현될 때, 세포 상의 IL-7 수용체는 활성화되어 세포의 장기간 지속으로 이어진다.

[0789] IL-7Rαγc 리간드를 암호화하는 DNA는 세포에 혼입될 수 있고, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드를 생성하도록 구성될 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는 세포로부터 분비될 수 있고, 분비 세포(즉, 자가분비 신호전달) 및/또는 분비 세포 근처의 세포(즉, 주변분비 신호전달)와 상호작용할 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공된 분비된 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7R 작용제일 수 있고, 분비 세포 근처에 국재화되도록 설계될 수 있다.

[0790] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 환자 내의 또는 생물학적 샘플 내의 T-세포를 확장시키는 데 사용될 수 있다. 비-조절 T-세포 대 Treg 세포의 비를 증가시키는 방법은 T-세포 집단을 유효량의 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 비는 T-세포 집단 내에서 CD3+FOXP3+ 세포 대 CD3+FOXP3-세포의 비를 결정함으로써 측정될 수 있다. 인간 혈액에서

전형적인 Treg 빈도는 총 CD4+CD3+ T-세포의 5% 내지 10%이지만, 그러나, 특정 질환에서, 이 백분율은 보다 낮거나 보다 높을 수 있다.

[0791] IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 T-세포를 확장시키는 데 사용될 수 있다. 면역 세포활성을 표적 암 세포로 다시 보내는 키메라 항원 수용체(CAR)에 의해 변형된 T-세포는 개선된 항종양 반응을 나타내는 것으로 입증되었다. CAR은 목적하는 종양-연관 항원(TAA)에 결합하고 표적 세포에 대해 면역 세포를 활성화시키는 세포내 신호전달 캐스케이드를 촉발시키는 항원-유래 세포외도메인을 포함할 수 있다.

[0792] 표면에 고정되는 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 세포 집단의 확장을 유발하기 위해 시험관내 또는 생체외에서 T-세포의 집단에 노출될 수 있다. 환자에 전달하기 전에. CAR-T 세포는 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물의 고정 형태에 대한 노출에 의해 확장될 수 있다. 고정된 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드는 환자에 대한 CAR-T 세포의 전달 전에 CAR-T 세포로부터 분리될 수 있다.

[0793] CAR T-세포는 분화의 미숙 상태의 생체내 지속 및 유지를 지원하기 위해 그리고 생체내 항종양 활성을 나타내기 위해 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드의 테더(tethered) 형태를 공동 발현시키도록 유전자 조작될 수 있다.

[0794] 요법에 대한 단일 환자 반응을 평가하는 것 및 최적 요법에 대해 환자를 정량화하는 것은 현대 의료의 가장 큰 난제이며, 맞춤 의학(personalized medicine) 경향에 관한 것이다. IL-7Rαγc 결합 화합물은, 예를 들어, 특정 암 및 면역 세포에 대해 표적 선택성을 가질 수 있다. 양전자 단층촬영(PET) 또는 단일광자 단층촬영(SPECT)에 대해 방사성표지된 IL-7Rαγc 결합 화합물은 단일-연구, 즉, 사례별 환자 분석에 기반한 치료의 목표를 예측하기 위해 사용될 수 있고, 따라서 치료로부터의 이익이 예상되지 않는 환자를 제외한다. IL-7Rαγc 결합 화합물을 이용하는 PET/SPECT 스캔은, 일단 농도와 상관관계가 있다면, 3차원 분포 맵을 제공할 수 있고, 이어서, 이는 거시적 용량 계산을 위해 사용될 수 있다.

[0795] IL-7Rαγc 결합 화합물은 1종 이상의 영상화제를 포함할 수 있다. IL-7Rαγc 리간드는 IL-7R을 발현시키는 세포, 세포의 집단 및 조직으로 화합물을 보내고 국재화시킬 수 있다. 영상화 화합물은 하나 이상의 영상화제, 예컨대, 방사성표지, 형광 표지, 효소 표지 또는 PET 영상화제를 포함할 수 있다.

[0796] 영상화제는 IL-7R을 발현시키는 세포의 수, IL-7R을 발현시키는 세포의 발현 수준 또는 IL-7R의 특성, 예컨대, 특정 IL-7Rαγc 리간드 및/또는 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 화합물에 대한 IL-7R의 결합 친화도를 결정하는 데 사용될 수 있다. 영상화제는, 예를 들어, IL-7Rα 서브유닛을 발현시키는 암 세포를 평가하기 위해, 또는 Treg 및/또는 Teff 효과를 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0797] 표지는 환자에서 화합물의 생체분포를 결정하기 위해 또는 치료 효능에 대한 잠재력을 평가하기 위해 검출될 수 있다. 예를 들어, 고수준의 IL-7R을 발현시키는 종양은 본 개시내용에 의해 제공된 치료적 IL-7Rαγc 결합 화합물에 대한 매력적인 표적일 수 있다.

[0798] 영상화제는 요법 전에, 요법 동안에 및/또는 요법 후에 IL-7R을 발현시키는 세포를 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0799] IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 영상화제는 세포 표면에, 특히, 세포 표면 상에서 발현되는 단백질에 결합할 수 있는 모이어티를 추가로 포함할 수 있다. 단백질은 특정 세포 유형을 나타낼 수 있고, 세포 표면 마커로 지칭된다. IL-7Rαγc 리간드와 세포 표면 마커를 둘 다 포함하는 영상화제는 IL-7R과 세포 표면 마커를 둘 다 발현시키는 세포, 세포의 집단, 및/또는 조직을 평가하는 데 사용될 수 있다. 평가는 IL-7R 및 세포 표면 마커를 발현시키는 세포의 수, IL-7R 및 세포 표면 마커의 발현 수준, 및/또는 IL-7R 및/또는 세포 표면 마커에 대한 영상화제의 결합 친화도를 결정하는 것을 포함할 수 있다.

[0800] 영상화제는 요법 전에, 요법 동안에 및/또는 요법 후에 IL-7R 및 세포 표면 마커를 발현시키는 세포를 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0801] 본 개시내용에 의해 제공된 화합물은 표지될 수 있다. 표지된 화합물은 진단에서 유용할 수 있다.

[0802] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 결합 화합물은 검출 가능한 마커로 표지될 수 있다. 표지는 환자에서 화합물의 생체분포를 결정하기 위해 또는 치료 효능에 대한 잠재력을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 고수준의 IL-7R을 발현시키는 종양은 본 개시내용에 의해 제공된 선택적 IL-7R 작용제 및 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 화합물에 대한 매력적인 표적일 수 있다.

[0803] 따라서, 본 개시내용에 의해 제공되는 화합물은 표지된 화합물을 포함한다. 표지된 화합물은 검출 가능한 마커, 예를 들어, 방사성표지된 아미노산 또는 폴리펩타이드에 대한 바이오틴일 모이어티의 부착일 수 있되, 상기 부착된 바이오틴일 모이어티는 마킹된 아비딘(예를 들어, 광학 또는 색채학적 방법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있다. 폴리펩타이드 및 당단백질을 표지하는 다양한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 사용될 수 있다. 폴리펩타이드에 대한 표지의 예는, 예를 들어, 방사성동위원소, 예컨대, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, 및 ^{131}I, 형광 표지, 예컨대, FITC, 로다민, 및 란탄족원소 인광체, 효소 표지, 예컨대, 겨자무과산화효소, β-갈락토시다제, 루시퍼라제 및 알칼리성 포스파타제, 바이오틴일기, 2차 리포터에 의해 인식되는 사전결정된 폴리펩타이드 에피토프, 예컨대, 류신 지퍼쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 리간드 및 에피토프 태그를 포함한다. 표지는 잠재적 입체 장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암에 의해 부착될 수 있다.

[0804] IL-7Rαγc 결합 화합물은 세포-특이적 표적화 모이어티 또는 분자를 포함할 수 있다.

[0805] 세포-특이적 표적화 모이어티는 수용체, 단백질 또는 에피토프와 같은 세포 표면 상의 성분에 대해 친화도를 갖는 모이어티를 포함할 수 있다. 모이어티는, 예를 들어, 세포 표면 성분에 대해 친화도를 갖는 리간드 또는 항체를 포함할 수 있다.

[0806] 표적화 모이어티는 표적화 모이어티에 의해 표적화되는 세포, 세포 집단 또는 조직에서 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 화합물로 향하고 농축시킬 수 있다.

[0807] 표적화 모이어티는 표적화되는 세포 또는 세포 집단에 대한 IL-7R 효현작용(agonism) 또는 IL-7R 길항작용의 효력을 향상시킬 수 있다.

[0808] 표적화 모이어티는 표적화 중인 세포와 표적화 모이어티에 의해 표적화되고 있지 않은 세포 사이의 IL-7R 효현작용 또는 IL-7R 길항작용에 대한 차별적인 반응을 제공할 수 있다.

[0809] 표적화 모이어티는 높은 발현 수준의 표적화된 성분을 갖는 세포와 보다 낮은 발현 수준의 표적화된 성분을 갖는 세포 사이의 IL-7R 효현작용 또는 IL-7R 길항작용에 대한 차별적인 반응을 제공할 수 있다.

[0810] IL-7Rαγc 결합 화합물은 생활성 모이어티 또는 생활성 분자를 추가로 포함할 수 있다. IL-7Rα 리간드를 포함하는 화합물은 생활성 모이어티 또는 생활성 분자를 IL-7Rα 서브유닛을 발현시키는 세포, 세포 집단 또는 조직에 전달하는 데 사용될 수 있다.

[0811] 생활성 모이어티 또는 분자는 절단 가능하지 않고, IL-7Rα 리간드를 포함하는 화합물에 결합될 때 생물학적 활성을 발휘할 수 있다.

[0812] 생활성 모이어티 또는 분자는 절단 가능할 수 있다. 모이어티는 임의의 적합한 메커니즘에 의해, 예컨대, pH, 효소, 열 및/또는 전자기 메커니즘에 의해 절단 가능할 수 있다. 전자기 메커니즘은, 예를 들어, 화합물을 적외선, 가시광선 또는 자외선에 노출시키는 것을 포함하며, 여기서 생활성 모이어티는 방사선에 의해 절단될 수 있는 광불안정 모이어티를 통해 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 화합물에 부착된다.

[0813] 생활성 분자는 절단 가능하지 않지만, 다르게 활성화 가능하고, 예를 들어, 전자기 방사선에 대한 노출에 의해 활성화 가능할 수 있다.

[0814] IL-7Rαγc 리간드는 특정 pH에서 IL-7Rα 및/또는 Rγc 서브유닛에 대해 향상된 결합을 갖도록 선택될 수 있다. 예를 들어, pH-선택적 IL-7Rαγc 리간드는 고형 종양 미세환경의 결합 친화도에 비례하는 낮은 pH에서 IL-7Rα 및/또는 Rγc 서브유닛에 대해 보다 큰 결합 친화도를 가질 수 있다. 낮은-pH 선택적 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 화합물은 건강한 조직과 연관된 정상 pH 환경에서의 세포에 비해서 IL-7Rα 서브유닛을 발현시키는 낮은 pH 환경에서 세포를 우선적으로 활성화시키는 데 사용될 수 있다.

[0815] 따라서, 선택적 IL-7Rα 및/또는 Rγc 리간드, 예컨대, pH-선택적 IL-7Rα 및/또는 Rγc 리간드를 포함하는 화합물은 다른 pH-선택적 생활성 모이어티 및 분자와 함께 사용될 수 있다.

[0816] 생활성 모이어티 또는 생활성 분자는 그 자체가 특정 세포 집단에 대해 선택적일 수 있다. 예를 들어, 생활성 모이어티 또는 생활성 분자는 선택적 IL-7Rα 리간드에 의해 표적화되고 있는 세포에서 보다 크거나 또는 보다 적은 결합 친화도, 효력 및/또는 활성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 생활성 모이어티 또는 분자는 pH-선택적 IL-7Rα 리간드에 의해 표적화될 때 낮은 pH 종양 미세환경에서 보다 큰 생활성을 나타낼 수 있다. 본 예에서, 생활성 모이어티는 pH-선택적 IL-7Rα 리간드에 의해 IL-7Rα 서브유닛을 발현시키는 낮은 pH 종양 미세환경에

위치된 세포로 보내진다. 따라서, pH-선택적 생활성 모이어티의 활성은 낮은-pH 종양 미세환경에서 향상된다.

[0817] IL-7Rα 리간드를 포함하는 화합물은 세포독성 모이어티 또는 세포독성 분자를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 화합물은 T-세포와 같은 IL-7Rα 서브유닛을 발현시키는 세포에 세포독성 모이어티 또는 화합물을 전달하는 데 사용될 수 있다. 세포독성 모이어티 또는 분자는 화합물에 결합될 때 세포독성을 발휘할 수 있거나, 절단 가능할 수 있거나, 모이어티 또는 분자는 화합물로부터 방출될 때 세포독성일 수 있거나; 또는 세포독성 모이어티는 전자기 방사선에 의해 활성화될 수 있다.

[0818] 세포독성 모이어티 또는 분자는 표적화되고 있는 IL-7Rα 서브유닛을 발현시키는 세포를 고갈시키는 데 사용될 수 있다.

[0819] IL-7Rαγc 리간드-함유 세포독성 화합물은 하나 초과의 IL-7Rα 리간드를 가질 수 있고, 이에 의해 보다 낮은 발현 수준의 IL-7Rα 서브유닛을 갖는 세포에 비해서 IL-7Rα 서브유닛을 고도로 발현시키는 세포, 세포 집단 및 조직에 대해 고친화도 및/또는 선택성을 나타낼 수 있다.

[0820] IL-7Rαγc 리간드-함유 세포독성 화합물은 세포 표면 표적화 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 세포독성 화합물은 IL-7Rα 서브유닛 및 표면 표적 성분을 발현시키는 세포, 세포 집단 및 조직에 대해 향상된 효능을 나타낼 수 있다.

[0821] 적합한 세포독성 분자의 예는 항미소관제(anti-microtubule agent), 알킬화제 및 DNA 작은 고랑 결합제를 포함한다.

[0822] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물은, 예를 들어, 암, 염증성 질환, 자가면역질환, 면역결핍, 또는 COVID-19와 같은 바이러스 질환을 포함하는 감염성 질환과 같은 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0823] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물 및 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적 조성물은 기관 이식을 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0824] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물 및 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적 조성물은 대상체에서의 염증성 질환 또는 자가면역질환을 치료하기 위해 다른 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있다. 적어도 1종의 다른 치료제는 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물일 수 있다. IL-7Rαγc 결합 화합물 및 적어도 1종의 다른 치료제는 상가적 또는 상승적으로 작용할 수 있다. 적어도 1종의 추가적인 치료제는 IL-7Rαγc 결합 화합물을 포함하는 동일한 약제학적 조성물 또는 비히클에 포함될 수 있거나, 또는 별개의 약제학적 조성물 또는 비히클에 있을 수 있다. 따라서, 본 개시내용에 의해 제공되는 방법은 IL-7Rαγc 결합 화합물을 투여하는 단계에 추가로, 염증성 질환 또는 자가면역질환, 또는 염증성 질환 또는 자가면역질환과 상이한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 효과적인 1종 이상의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 본 개시내용에 의해 제공되는 방법은 병용 투여가 IL-7Rαγc 결합 화합물의 치료 효능을 저해하지 않고/않거나 유해 병용 효과를 생성하지 않는다는 조건 하에서의 IL-7Rαγc 결합 화합물 및 1종 이상의 다른 치료제의 투여를 포함한다.

[0825] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물은 IL-7Rα 서브유닛 및/또는 Rγc 서브유닛의 독특한 결합 부위에 100μM 미만, 10μM 미만, 1μM 미만, 100nM 미만 또는 10nM 미만의 IC_{50}으로 결합할 수 있는 화합물의 치료적 유효량을 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 염증성 질환 또는 자가면역질환과 같은 환자에서의 질환을 치료하는 단계를 포함한다.

[0826] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물은 환자에서의 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 암은, 예를 들어, 고형 종양 또는 전이일 수 있다.

[0827] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 IL-7R의 활성화에 의해 치료되는 것으로 알려진 암을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 IL-7Rαγc 서브유닛의 활성화에 의해 치료되는 것으로 알려진 암을 치료하기 위해 투여될 수 있고, 여기서, IL-7Rα 서브유닛의 동시 활성화는 치료 효능을 손상시키고/시키거나 원치않는 부작용을 유발한다.

[0828] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 다음의 암 중 하나 이상을 치료하기 위해 사용될 수 있다: 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, 충수

암, 성상세포종, 비정형기형/횡문근모양 종양, 기저세포암종(비흑색종), B-세포 림프종, 방광암, 골암, 뇌 및 척수 종양, 뇌줄기암, 뇌 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 두경부의 암종, 중추 신경계 배아 종양, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 자경경부암, 척삭종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 결합 조직성 소원형 세포종, 젖관암종, 염료 암, 내분비 췌장 종양(섬 세포 종양), 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 패밀리 종양, 두개내 배세포종, 간외담관암, 담낭암, 위암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 임신 영양막 종양, 교아세포종, 신경교종, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 림프 계열의 조혈 종양, 간세포암, 호지킨 림프종, 하인두암, 시상하부 및 시로 신경교종, ID-관련 림프종, 안구내 흑색종, 섬 세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증식증, 후두암, 백혈병, 입술 및 구강암, 남성 유방암, 악성 섬유성 조직구종, 악성 생식 세포 종양, 악성 중피종, 수모세포종, 흑색종, 머켈세포암종, 중피종, 구강암, 다발성내분비선종증 증후군, 다발성 골수종, 균상식육종, 골수형성이상, 골수증식성 신생물, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경아세포종, 비-호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암, 구인두암, 골육종, 난소암, 난소상피암, 난소고환종, 난소경계악성종양, 췌장암, 췌장 신경내분비 종양(섬 세포 종양), 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 후윤암종, 갈색세포종, 송과상피종양, 송과체모세포종 및 천막상부 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 형질세포 신생물/다발성 골수종, 가슴막폐모세포종, 임신 및 유방암, 원발 중추 신경계 림프종, 원발성 간암, 잠복성을 수반한 원발 전이성 편평 경부암, 전립선암, 직장암, 신세포암, 신우 및 요관, 기도 암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 편평세포암종(비흑색종), 위암, 천막위 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선암, 갑상선암, 이행세포암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 시각 경로 및 시상 하부 신경교종, 음문암, 발덴스트룀 거대글로불린혈증, 윌름 종양, 및 임의의 앞서 언급한 것의 전신 및 중추 전이.

[0829] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 고형 종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0830] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 종양 전이를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0831] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 순환 종양 세포를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0832] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 교모세포종(GBM) 및 성상세포종을 포함하는 원발성 성인 및 아동 뇌 및 CNS 암, 흑색종을 포함하는 피부암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC) 및 거대세포 폐암을 포함하는 폐암, 삼중 음성 유방암(TNBC)을 포함하는 유방암, 골수형성이상 증후군(MDS)을 포함하는 혈액암, 다발성 골수종(MM), 및 급성 골수성 백혈병(AML), 거세저항성 전립선암(CRPC)을 포함하는 전립선암, 간세포 암종(HCC)을 포함하는 간암, 식도 및 위암, 및 임의의 앞서 언급한 것의 임의의 전신 및 중추 전이로부터 선택된 암을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0833] 암 치료에서 효과적일 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 양은, 적어도 부분적으로, 질환의 특성에 따를 수 있으며, 당업계에 공지되니 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 또한, 시험관내 또는 생체내 분석은 최적의 투약 범위를 확인하게 하는데 사용될 수 있다. 투약 요법 및 투약 간격은 또한 당업자에게 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 투여되는 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물의 양은 인자 중에서도, 치료 중인 환자, 환자의 체중, 질환의 중증도, 투여 경로 및 처방하는 의사의 판단에 따라 다를 수 있다.

[0834] 전신 투여를 위해, 치료적 유효 용량은 시험관내 분석으로부터 초기에 추정될 수 있다. 초기 용량은 또한 당업계에 공지된 기법을 이용하여 생체내 데이터, 예를 들어, 동물 모델로부터 추정될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 더 정확하게 결정하는 데 사용될 수 있다. 당업자는 동물 데이터에 기반하여 인간에 대한 투여를 최적화할 수 있다.

[0835] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 결합 화합물의 용량 및 적절한 투약 간격은 환자의 혈액에서 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 결합 화합물의 지속된 치료적 유효 농도를 유지하기 위해, 특정 실시형태에서, 최소 유해 농도를 초과하는 일 없이, 선택될 수 있다.

[0836] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 1주당, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 또는 6주마다 1회로 투여될 수 있다. 투약은 단독으로 또는 다른 약물과

병용하여 제공될 수 있고, 질환의 효과적인 치료에 필요하다면 계속될 수 있다. 투약은 또한 일정 기간에 걸쳐 지속적 또는 준-지속적 투여를 이용하여 착수될 수 있다. 투약은 섭식 또는 공복 상태의 포유류, 예컨대, 인간에 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0837] 약제학적 조성물은 단일 투약 형태로 또는 다회 투약 형태로 또는 일정 기간에 걸쳐 지속적 또는 축적된 용량으로 투여될 수 있다. 다회 투약 형태가 사용될 때, 다회 투약 형태 각각에 함유된 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물의 양은 동일 또는 상이할 수 있다.

[0838] 투여를 위한 적합한 1일 투약량 범위는, 예를 들어, 체중의 킬로그램당 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물의 약 2㎍ 내지 약 200㎎의 범위일 수 있다.

[0839] 투여를 위한 적합한 1일 투약 범위는, 예를 들어, 신체 표면의 평방미터(㎡)당 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물의 약 1㎍ 내지 약 50㎎의 범위일 수 있다.

[0840] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7RαγC 결합 화합물은, 예를 들어, 0.001㎎/일 내지 100㎎/일의 양으로, 또는 임의의 다른 적절한 1일 용량으로, 환자에서의 암을 치료하는 데 투여될 수 있다. 용량은, 예를 들어, 0.01㎍/kg 체중/주 내지 100㎍/kg 체중/주 또는 임의의 다른 적합한 용량일 수 있다.

[0841] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 환자의 혈액 또는 혈장에서 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료적 유효 농도를 제공하기 위해 환자에서의 암을 치료하는 데 투여될 수 있다. 환자 혈액 중의 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료적으로 유효한 화합물의 농도는, 예를 들어, 0.01㎍/ℓ 내지 1,000㎍/ℓ, 0.1㎍/ℓ 내지 500㎍/ℓ, 1㎍/ℓ 내지 250㎍/ℓ, 또는 약 10㎍/ℓ 내지 약 100㎍/ℓ일 수 있다. 환자 혈액 중 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료적 유효 농도는, 예를 들어, 적어도 0.01㎍/ℓ, 적어도 0.1㎍/ℓ, 적어도 1㎍/ℓ, 적어도 약 10㎍/ℓ, 또는 적어도 100㎍/ℓ일 수 있다. 환자 혈액 중 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료적 유효 농도는, 예를 들어, 항상성에 대한 유해 효과를 비롯하여 허용 가능하지 않은 유해 효과를 야기하는 양 미만일 수 있다. 환자 혈액 중 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료적 유효 농도는 환자에서 항상성을 회복 및/또는 유지하는 데 충분한 양일 수 있다.

[0842] IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 적어도 1일 동안, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 5주 또는 적어도 6주 동안, 장기간의 시간 동안 환자의 혈액 중 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료적 유효 농도를 제공하기 위해 환자에서의 질환을 치료하는 데 투여될 수 있다.

[0843] 투여되는 IL-7RαγC 결합 화합물의 양은 치료 요법 동안 다를 수 있다.

[0844] 본 개시내용에 의해 제공된 약제학적 조성물은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물에 추가로 1종 이상의 약제학적으로 활성인 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어, IL-7RαγC 결합 화합물로 치료 중인 암을 치료하기 위해 또는 IL-7RαγC 결합 화합물로 치료 중인 암 이외의 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위해, IL-7RαγC 결합 화합물을 투여함으로써 야기되는 부작용을 치료하기 위해, IL-7RαγC 결합 화합물의 효능을 증대시키기 위해, 그리고/또는 IL-7RαγC 결합 화합물의 활성을 조정하기 위해 제공될 수 있다.

[0845] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7RαγC 결합 화합물은 적어도 1종의 다른 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물은 환자에서의 암을 치료하기 위해 다른 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있다. 적어도 1종의 다른 치료제는 제2의, 상이한 IL-7RαγC 결합 화합물일 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물 및 적어도 1종의 다른 치료제는 다른 IL-7RαγC 결합 화합물과 상가적으로 또는, 특정 실시형태에서, 상승적으로 작용할 수 있다. 적어도 1종의 추가적인 치료제는 IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 동일한 약제학적 조성물 또는 비히클에 포함될 수 있거나, 또는 별개의 약제학적 조성물 또는 비히클에 있을 수 있다. 따라서, 본 개시내용에 의해 제공되는 방법은 IL-7RαγC 결합 화합물을 투여하는 단계에 추가로, 암, 또는 암과 상이한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 효과적인 1종 이상의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 본 개시내용에 의해 제공되는 방법은 병용 투여가 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료 효능을 저해하지 않고/않거나 유해 병용 효과를 생성하지 않는다는 조건 하에서의 IL-7RαγC 결합 화합물 및 1종 이상의 다른 치료제의 투여를 포함한다.

[0846] IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 것과 동일한 약제학적 조성물의 부분, 또는 상이한 약제학적 조성물일 수 있는 다른 치료제의 투여와 병행하여 투여될 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물은 다른 치료제의 투여 전에 또는 투여에 후속하여 투여될 수 있다. 특정 병용 요법에서, 병용 요법은, 예를 들어, 특정 약물과 연관된 유해 약물 효과를 최소화하기 위해, IL-7RαγC 결합

화합물과 다른 치료제를 포함하는 조성물을 교대로 투여하는 것을 포함할 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물인, 예를 들어, 독성을 포함하는 유해 약물 효과를 잠재적으로 생성할 수 있는 다른 치료제와 병행하여 투여될 때, 다른 치료제는 유해 약물 반응이 유발하는 역치 미만으로 떨어지는 용량으로 투여될 수 있다.

[0847] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, IL-7RαγC 결합 화합물의 생체이용 가능성, 치료 효능, 치료적 효력 및/또는 안정성을 향상시키고/시키거나, 조절하고/하거나 방출을 제어하기 위해 1종 이상의 물질과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료 효능을 향상시키는 약리학적 효과를 갖는 활성제와 공동 투여될 수 있다.

[0848] IL-7RαγC 결합 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물은 환자에서의 질환, 예컨대, 암, 자가면역질환 또는 염증성 질환, 예컨대, IL-7RαγC 결합 화합물로 치료 중인 동일한 질환을 치료하는 데 효과적인 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0849] IL-7RαγC 결합 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물은 세포 증식을 방해하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0850] IL-7RαγC 결합 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물은 세포 대사를 방해하고, 항대사물질이 되고, RNA 전사를 방해하며, RNA 번역을 방해하고, 세포 단백질 합성을 방해하며, DNA 합성 및 복제를 위한 전구체의 합성을 방해하고, 퓨린 합성을 방해하며, 뉴클레오사이드 합성을 방해하고, mTOR와 상호작용하고, mTOR 저해제이며, 세포주기 관문을 방해하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0851] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 CTLA-4 저해제, 예컨대, 이필리무맙, a PD-1 저해제, 예컨대, 펨브롤리주맙 및 니볼루맙, 및/또는 PD-LI 저해제, 예컨대, 아테졸리주맙, 아벨루맙 및 더발루맙을 포함하는 관문 저해제와 함께 투여될 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 CD137/4-1BB, CD27, GIYR 및/또는 OC40과 같은 면역조절제와 함께 투여될 수 있다.

[0852] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 세포독성이거나, DNA 손상을 야기하거나, 세포 주기 저지를 야기하거나, 또는 유사분열 카타스트로피(mitotic catastrophe)를 야기하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0853] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 글루타티온 농도를 조절하거나, 세포 내에서 글루타티온 농도를 조절하거나, 세포 내에서 글루타티온 농도를 감소시키거나, 세포 내로의 글루타티온 흡수를 감소시키거나, 글루타티온 합성을 감소시키거나 또는 세포 내에서 글루타티온 합성을 감소시키는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0854] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 신혈관화를 방해하거나, 신혈관화를 감소시키거나 또는 신혈관화를 촉진시키는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0855] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 호르몬 항상성을 방해하거나, 호르몬 합성을 방해하거나, 호르몬 수용체 결합을 방해하거나, 또는 호르몬 신호전달을 방해하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0856] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 성장인자 항상성을 방해하거나, 성장인자 수용체 발현을 방해하거나, 성장인자 수용체에 대한 성장인자 결합을 방해하거나, 성장인자 수용체 신호전달을 방해하거나, 헤지호그(Hedgehog: Hh) 신호전달을 방해하거나, 헤지호그 경로 신호전달을 저해하거나, ALK(역형성 림프종 키나제) 경로 신호전달을 저해하거나, 또는 비상동성 말단봉합(NHEJ) 경로를 저해하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0857] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 VEGFR(혈관내피 성장인자 수용체) 저해제, RTK(수용체 타이로신 키나제) 저해제, 나트륨 통로 전류 차단제, aFAK(국소 접착 키나제) 저해제, GLI(신경교종-연관 종양유전자) 저해제, GLI1 저해제, GLI2 저해제, GLI3 저해제, MAPK(미토겐-활성화 단백질 키나제) 저해제, MAPK/ERK 경로(Ras-Raf-MEK-ERK 경로로도 알려짐) 저해제, MEK1 저해제, MEK2 저해제, MEK5 저해제, MEK5/ERK5 저해제, aRTA(요세관성 산증) 저해제, ALK(역형성 림프종 키나제) 저해제, Aa LK 키나제 저해제, 핵 전좌 저해제, PORCN(호저) 저해제, 5-ARI(5α-환원효소 저해제), 토포아이소머라제 저해제, Ras(래트 육종) 저해제, K-ras 저해제, CERK(세라마이드 키나제) 저해제, PKB(단백질 키나제 B, AKT로도 알려짐) 저해제, AKT1 저해제, EZH2(제스트 상동체 2의 인핸서) 저해제, BET(브로모도메인 및 말단밖 도메인 모티프) 저해제, SYK(비장 타이로신 키나

제) 저해제, JAK(janus 키나제) 저해제, SYK/JAK 저해제, IDO(인돌아민-피롤 2,3-다이옥시게나제) 저해제, IDO1 저해제, RXR(레틴산 X 수용체) 활성화제, 선택적 RXR 활성화제, p-당단백질 저해제, ERK 저해제, PI3K(포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제) 저해제, BRD(브로모도메인-함유 단백질) 저해제, BRD2 저해제, BRD3 저해제, BRD4 저해제, BRDT(브로모도메인 고환-특이적 단백질) 저해제, 역전사효소 저해제, NRT(뉴클레오사이드 유사체 역전사효소) 저해제, PIM(몰로니바이러스의 프로바이러스 통합) 저해제, EGFR(표피 성장인자 수용체) 저해제, 광감작제, 방사선민감제, ROS(원종양유전자, 수용체 타이로신 키나제) 저해제, ROS1(원종양유전자 1) 저해제, CK(카세인 키나제) 저해제, CK2 저해제, Bcr-Abl(절단점군영역 - Abelson 원종양유전자) 타이로신-키나제 저해제, 예컨대, 다사티닙, 미세소관 안정제, 미세소관 탈중합/분해 저해제, DNA 삽입제, 안드로겐 수용체 길항제, 화학보호제, HDAC(히스톤 탈아세틸화효소) 저해제, DPP(다이펩타이딜 펩티다제) 저해제, DPP-4 저해제, BTK(브루톤 타이로신 키나제) 저해제, 키나제 저해제, 예컨대, 이마티닙, 타이로신 키나제 저해제, 예컨대, 닐로티닙, ARP(폴리(ADP-리보스) 중합효소) 저해제, CDK(사이클린-의존적 키나제) 저해제, CDK4 저해제, CDK6 저해제, CDK4/6 저해제, HIF1α(저산소증-유도인자 1-α) 저해제, DNA 리가제 저해제, DNA 리가제 IV 저해제, NHEJ(비상동성 말단봉합) 저해제, DNA 리가제 IV, NHEJ 저해제 및 RAF 저해제, TKI 및 RAF 저해제, TKI 및 RAF 저해제, 예컨대, 소라페닙, PDT(광역동치료) 감작제, ATR(모세혈관확장성 실조증- 및 Rad3-관련 단백질 키나제) 저해제, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합인 것으로 알려져 있거나 여겨지는 1종 이상의 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0858] IL-7Rαɣc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 1종 이상의 화학치료제, 예를 들어, VEGFR 저해제, 예컨대, 프루퀸티닙, 모테사닙/AMG-706, 바탈라닙; RTK 저해제, 예컨대, 포나티닙; 나트륨 통로 차단제, 예컨대, GS967; FAK 저해제, 예컨대, TAE226; GLI1 및 GLI2 저해제, 예컨대, GANT61, MEK 저해제, 예컨대, 비니메티닙; RTA 저해제, 예컨대, 리니파닙; ALK 저해제, 예컨대, 브리그스티닙; 브로모피루브산; DNA 알킬화제, 예컨대, 티오테파; 핵 전좌 인자, 예컨대, JSH-23; PORCn 저해제, 예컨대, Wnt-C59; 5α-환원효소 저해제, 예컨대, 두타스텔리드; 토포아이소머라제 저해제, 예컨대, 카루비신; RAS 저해제, 예컨대, Kobe0065; CerK 저해제, 예컨대, NVP-231; AKT 저해제, 예컨대, 우프로설팁; EZH2 저해제, 예컨대, GSK-503; BET 브로모도메인 저해제, 예컨대, OTX015; MEK5/ERK5 저해제, 예컨대, BIX02189; Syl/JAK 저해제, 예컨대, 세르둘라티닙; IDO1 저해제, 예컨대, NLG919; 레틴산 X 수용체 활성화제, 예컨대, 벡사로텐; PGP 저해제, 예컨대, 아코티아마이드 또는 아코티아마이드 HCl; Erk 저해제, 예컨대, SCH772984; PI3K 저해제, 예컨대, 게다토리십; JAK 저해제, 예컨대, 록소리티닙; AKT 저해제, 예컨대, 아푸레설팁 또는 아푸레설팁 HCl; ALK1 저해제, 예컨대, 세리티닙; HDAC 저해제, 예컨대, 아벡시노스탓; DPP 저해제, 예컨대, 아마리글립틴; EGFR 저해제, 예컨대, 게피티닙; EZH2 저해제, 예컨대, GSK126; BTK 저해제, 예컨대, 이브루티닙; 키나제 저해제, 예컨대, 이마티닌 HCl; IDO 저해제, 예컨대, INCB024360; DNA 가교제, 예컨대, 미토마이신 C; 타이로신 키나제 저해제, 예컨대, 닐로티닙, PARP 저해제, 예컨대, 올라파립; 튜뷸린 안정화 프로모터, 예컨대, 파클리탁셀; CDK4/6 저해제, 예컨대, 팔보시클립; RTK 저해제, 예컨대, 수니티닙; PDT 감작제, 예컨대, 탈라포르핀; p-당단백질 저해제, 예컨대, 타리퀴다르; ATR 저해제, 예컨대, VE-822; HDAC 저해제, 예컨대, PCI-24781; DPP 저해제, 예컨대, 오마리글립틴; EGFR 저해제, 예컨대, 게피닙; EZH2 저해제, 예컨대, GSK126; BTK 저해제, 예컨대, 이브루티닙; IDO 저해제, 예컨대, INCB024360; 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합물과 함께 투여될 수 있다.

[0859] 예를 들어, IL-7Rαɣc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 다른 화학치료제, 예를 들어, *N*-아세틸 시스테인(NAC), 아드리아마이신, 알렘투주맙, 아미포스틴, 삼산화비소, 아스코르브산, 벤다무스틴, 베바시주맙, 보르테조밉, 부설판, 부티오닌 설폭심, 카르필조밉, 카무스틴, 클로파라빈, 사이클로포스파마이드, 사이클로스포린, 사이타라빈, 다사티닙, 다티노마이신, 데피브로타이드, 덱사메타손, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포사이드, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루다라빈, 겜시타빈, 인터페론 알파, 이필리무맙, 레날리도마이드, 류코보린, 멜팔란, 마이코페놀레이트 모페틸, 파클리탁셀, 팔리페르민, 파노비노스탓, 페그필라스팀, 프레드니솔론, 프레드니손, 레블리미드, 리툭시맙, 시롤리무스, 2-머캅토에탄 설폰산나트륨 (MESNA), 티오황산나트륨, 타크롤리무스, 테모졸로마이드, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 벨케이드, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합물과 함께 투여될 수 있다.

[0860] IL-7Rαɣc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 1종 이상의 항대사물질, 예컨대, 엽산 유사체를 포함하는 다른 화학치료제; 피리미딘 유사체, 예컨대, 플루오로유라실, 플록수리딘, 및 사이토신 아라비노사이드; 퓨린 유사체, 예컨대, 머캅토퓨린, 티오구아닌 및 펜토스타틴; 천연 생성물, 예컨대, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 에토포사이드, 테르티포사이드, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 미타마이신, 미토마이신 C, L-아스파라기나제, 및 인터페론 알파; 백금 배위 착물, 예컨대, 시스-플라틴, 및 카보플라틴; 미톡산트론; 하이드록시유레아; 프로카바진; 호르몬 및 길항제, 예컨대, 프레드니손, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트,

메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 다이에틸스틸베스트롤, 에틴일 에스트라다이올, 타목시펜, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론, 플루타마이드 및 류프롤라이드, 항-신생혈관형성제 또는 저해제, 예컨대, 안지오스타틴, 레틴산, 파클리탁셀, 에스트라다이올 유도체, 및 티아졸로피리미딘 유도체; 세포자멸사 방지제; 트립톨라이드; 콜히친; 룰리코나졸; 및 방사선요법과의 병용 요법에서 사용될 수 있다.

[0861] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 DNA 수선을 저해하는 화합물, 예를 들어, O6-벤질구아닌(O6-BG)과 공동 투여될 수 있다.

[0862] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 1종 이상의 화학치료제, 예를 들어, 아바렐릭스, 아비라테론, 아비라테론 아세테이트, *n*-아세틸 시스테인, 아클라루비신 하이드로클로라이드, 아드리아마이신, 아데닌, 아파티닙, 아파티닙 다이말레에이트, 알렘투주맙, 알렌드로네이트 나트륨, 알리트레티노인, 알로퓨린올 나트륨, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노글루테티마이드, 아미노레불린산, 암루비신, 암사크린, 아나스트로졸, 안지오스타틴, 아프레밀라스트, 아프레피탄트, 삼산화비소, 아스코르브산, l-아스파라기나제, 아자시티딘, 아자티오프린 나트륨, 바제독시펜(serm), 벨리노스탓, 벤다무스틴 hcl, O6-벤질구아닌, 베바시주맙, 벡사로텐, 바이칼루타마이드, 비리코달, 블레오마이신 설페이트, 보르테조밉, 보수티닙, 브리부딘, 부세렐린, 부설판, 부티오닌 설폭심, 카바지탁셀, 카보잔티닙, 카페시타빈, 카보플라틴, 카보쿠온, 카르필조밉, 카모푸르, 카무스틴, 세리티닙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트 이나트륨, 클로파라빈, 크리조티닙, 사이클로포스파마이드, 사이클로스포린, 사이타라빈, 사이토신 아라비노사이드, 다브라페닙, 다카르바진, 닥티노마이신, 다사티닙, 다티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 데프리브로타이드, 데가렐릭스 아세테이트, 덱사메타손, 덱스라족산 하이드로클로라이드, 다이아지쿠온, 다이에틸 스틸베스트롤, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신 하이드로클로라이드, 독소루비신 유리 염기, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 두타스텔리드, 엘트롬보파그, 엔잘루타마이드, 에피루비신 하이드로클로라이드, 에리불린 메실레이트, 에를로티닙 하이드로클로라이드, 에스트라무스틴 인산나트륨, 에틴일 에스트라다이올, 에토포사이드 포스페이트, 에토포사이드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 펜탄일, 필그라스팀, 핀골리모드, 플록수리딘, 플루다라빈 인산염, 플루오로유라실, 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 포메스탄, 폼일멜팔란, 포사프레피탄트, 포테무스틴, 풀베스탄트, 게피티닙, 겜시타빈 하이드로클로라이드, 겜시타빈 유리 염기, 글루타티온, 글리시포스포르아마이드, 글리포스핀, 고세렐린 아세테이트, 그라니세트론 하이드로클로라이드, 헵타플라틴, 헥실 5-아미노레불리네이트, 히스트렐린 아세테이트, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 하이드록시유레아, 이반드로네이트 나트륨, 이브루티닙, 이코티닙, 이다루비신 HCl, 이델라리십, 이독수리딘, 이포스파마이드, 인터페론 알파, 이마티닙 메실레이트, 이미퀴모드, 인게놀 메부테이트, 이필리무맙, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 익사베필론, 란레오타이드 아세테이트, 라파티닙 유리 염기, 라파티닙 디토실레이트, 라소폭시펜, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 류프롤라이드 아세테이트, 레바미솔 하이드로클로라이드, 레보류코보린 칼슘, 이오벤구안, 로바플라틴, 로무스틴, 마로피탄트, 마소프로콜, 메클로르에타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 멜팔란 하이드로클로라이드, 머캅토퓨린, 머캅토에탄 설포네이트 나트륨, 메토트렉세이트, 메톡살렌, 메틸 아미노레불리네이트, 메틸렌 블루, 메틸아이소인디고틴, 미파무르타이드, 밀테포신, 미리플라틴, 미타마이신, 미토브로니톨, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 마이코페놀레이트 모페틸, 나빅시몰, 나파렐린, 난드롤론, 네다플라틴, 넬라라빈, 네투피탄트, 닐로티닙, 닐루타마이드, 니무스틴, 닌테다닙, 노코다졸, 옥트레오타이드, 올라파립, 오마세탁신 메페석시네이트, 온단세트론 하이드로클로라이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔보시클립, 팔리페르민, 팔로노세트론 하이드로클로라이드, 파미드로네이트 이나트륨, 파노비노스탓, 파시레오타이드, 파조파닙 하이드로클로라이드, 페그필라스팀, 페메트렉세드 이나트륨, 펜토스타틴, 페플로마이신, 피포브로만, 피라루비신, 플레릭사포, 플리카마이신, 포말리도마이드, 포나티닙, 포피머 나트륨, 포르피로마이신, 프랄라트렉세이트, 프레드니무스틴, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카바진 하이드로클로라이드, 퀴나골리드 하이드로클로라이드, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라도티닙, 라니무스틴, 레틴산, 레블리미드, 리툭시납, 로미뎁신, 록소리티닙, 록소리티닙 포스페이트, 세무스틴, 시롤리무스, 티오황산나트륨, 소라페닙 유리 염기, 소라페닙 토실레이트, 스트렙토조신, 수펜타닐, 수니티닙, 타크롤리무스, 탈라포르핀 나트륨, 타미바로텐, 타목시펜 시트레이트, 타펜타돌, 테모포르핀, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테니포사이드, 테리플루노마이드, 테르티포사이드, 테스토락톤, 테스토스테론 프로피오네이트, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 티말파신, 토세라닙 포스페이트, 토포테칸 하이드로클로라이드, 토레미펜 시트레이트, 트라벡테딘, 트라메티닙, 트레티노인, 트릴로스탄, 트립토렐린, 트로피세트론, 우라무스틴, 발루비신, 반데타닙, 베도틴, 베무라페닙, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴 설페이트, 빈크리스틴 유리 염기, 빈데신, 비노렐빈 타르트레이트, 보리노스탓 및 졸레드론산과 함께 투여될 수 있다.

[0863] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 1종 이상의 화학치료제, 예를 들어, 아베마시클립, 아비라테론 아세테이트, ABVD, ABVE, ABVE-PC, AC, 아클라브루티닙, AC-T, ADE, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 아파티닙 다이말레에이트, 알데스류킨, 아렉티닙, 알렘투주맙, 알페리신, 아미포스틴, 아미노레불린산 하이드로클로라이드, 아나스트로졸, 아팔루타마이드, 아프레피탄트, 삼산화비소, 아스파라기나제 위니아 크리산테미, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 악시캅타겐 실로류셀, 악시티닙, 아자시티딘, BEACOPP, 벨리노스탓, 벤다무스틴 하이드로클로라이드, BEP, 베바시주맙, 벡사로텐, 바이칼루타마이드, 비니메티닙, 블레오마이신 설페이트, 블리나투모맙, 보르테조밉, 보수티닙, 브렌툭시맙 베도틴, 브리가티닙, BuMel, 부설판, 카바지탁셀, 카보잔티닙-s-말레이트, CAF, 칼라스파가제 페골-mknl, 카페시타빈, 카플라시주맙-yhdp, CAPOX, 카보플라틴, 카보플라틴-탁솔, 카르필조밉, 카무스틴, 카무스틴 이식물, CEM, 세미플리맙-rwlc, 세리티닙, 세툭시맙, CEV, 클로람부실, 클로람부실-프레드니손, CHOP, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, CMF, 코비메티닙, 코판리십 하이드로클로라이드, COPDAC, COPP, COPP-ABV, 크리조티닙, CVP, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 사이타라빈 리포좀, 다브라페닙 메실레이트, 다카르바진, 다코미티닙, 닥티노마이신, 다라투무맙, 다르베포에틴 α, 다사티닙, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 다우노루비신 하이드로클로라이드 및 사이타라빈 리포좀, 데시타빈, 데피브로타이드 나트륨, 데가렐릭스, 데닐류킨 디프티톡스, 데노수맙, 덱사메타손, 덱스라족산 하이드로클로라이드, 디누툭시맙, 도세탁셀, 독소루비신 하이드로클로라이드, 독소루비신 하이드로클로라이드 리포좀, 더발루맙, 두벨리십, 엘로투주맙, 엘트롬보파그 올라민, 에마파루맙-lzsg, 에나시데닙 메실레이트, 엔코라페닙, 엔잘루타마이드, 에피루비신 하이드로클로라이드, EPOCH, 에포에틴 알파, 에르다피티닙, 에리불린 메실레이트, 에를로티닙 하이드로클로라이드, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 에베롤리무스, 엑세메스탄, fec, 필그라스팀, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로유라실 주사, 플루오로유라실--국소, 플루타마이드, 폴피리, 폴피리-베바시주맙, 폴피리-세툭시맙, 폴피리녹스, 폴폭스, 포스타마티닙 이나트륨, FU-LV, 풀베스탄트, 게피티닙, 겜시타빈 하이드로클로라이드, 겜시타빈-시스플라틴, 겜시타빈-옥살리플라틴, 겜투주맙 오조가미신, 길테리티닙 푸마레이트, 글라스데깁 말레에이트, 글루카르피다제, 고세렐린 아세테이트, 그라니세트론, HPV 2가 백신, HPV 2가 백신, 재조합 HPV 9가 백신, HPV 9가 백신, 재조합, HPV 4가 백신, HPV 4가 백신 재조합, 하이드록시유레아, 하이퍼-CVAD, 이브리투모맙 튜세탄, 이브루티닙, ICE, 이다루비신 하이드로클로라이드, 이델라리십, 이포스파마이드, 이마티닙 메실레이트, 이미퀴모드, 이노투주맙 오조가미신, 인터페론 α-2b 재조합, 이오벤구안 ^{131}I, 이필리무맙, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 이리노테칸 하이드로클로라이드 리포좀, 이보시데닙, 익사베필론, 익사조밉 시트레이트, JEB, 란레오타이드 아세테이트, 라파티닙 디토실레이트, 라로트렉티닙 설페이트, 레날리도마이드, 렌바티닙 메실레이트, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 류프롤라이드 아세테이트, 로무스틴, 롤라티닙, 루테튬 Lu 177-도타테이트, 메클로르에타민 하이드로클로라이드, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 멜팔란 하이드로클로라이드, 머캅토퓨린, 메스타, 메토트렉세이트, 메틸날트렉손 브로마이드, 미도스타우린, 미토마이신 c, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 모가물리주맙-kpkc, 목세투모맙 파수도톡스-tdfk, MVAC, 네시투무맙, 넬라라빈, 네라티닙 말레에이트, 네투피탄트 및 팔로노세트론 하이드로클로라이드, 닐로티닙, 닐루타마이드, 니라파립 토실레이트 일수화물, 니볼루맙, 오비누투주맙, OEPA, 오파투무맙, OFF, 올라파립, 올라라투맙, 오마세탁신 메페석시네이트, 온단세트론 하이드로클로라이드, OPPA, 오시메르티닙 메실레이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀 알부민-안정화된나노입자 제형, PAD, 팔보시클립, 팔리페르민, 팔로노세트론 하이드로클로라이드, 팔로노세트론 하이드로클로라이드 및 네투피탄트, 파미드로네이트 이나트륨, 파니투무맙, 파노비노스탓, 파조파닙 하이드로클로라이드, PCV, PEB, 페그아스파라기나제, 페그필그라스팀, 페그인터페론 α-2b, 펨브롤리주맙, 페메트렉세드 이나트륨, 퍼투주맙, 플레릭사포, 폴라투주맙 베도틴-piiq, 포말리도마이드, 포나티닙 하이드로클로라이드, 프랄라트렉세이트, 프레드니손, 프로카바진 하이드로클로라이드, 프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 라듐 223 다이클로라이드, 랄록시펜 하이드로클로라이드, 라무시루맙, 라스부리카제, 라불리주맙-cwvz, R-CHOP, R-CVP, 재조합 HPV 2가 백신, 재조합 HPV 9가 백신, 재조합 HPV 4가 백신, 재조합 인터페론 α-2b, 레고라페닙, R-EPOCH, 리보시클립, R-ICE, 리툭시맙, 리툭시맙 및 하이알루로니다제 인간, 롤라피탄트 하이드로클로라이드, 로미뎁신, 로미플로스팀, 루카파립 캄실레이트, 록소리티닙 포스페이트, 실툭시맙, 시풀루셀-t, 소니데깁, 소라페닙 토실레이트, STANFORD V, 수니티닙 말레이트, TAC, 타그락소퍼스프-erzs, 탈라조파립 토실레이트, talc, 탈리모겐 라허파렙벡, 타목시펜 시트레이트, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 티사젠렉류셀, 토실리주맙, 토포테칸 하이드로클로라이드, 토레미펜, TPF, 트라벡테딘, 트라메티닙, 트라스투주맙, 트라스투주맙 및 하이알루로니다제-oysk, 트라이플루리딘 및 티피라실 하이드로클로라이드, 유리딘 트라이아세테이트, VAC, 발루비신, VAMP, 반데타닙, VeIP, 베무라페닙, 베네토클락스, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 설페이트 리포좀, 비노렐빈 타르트레이트, vip, 비스모데깁, 보리노스탓, XELIRI, XELOX, Ziv-애플리버셉트, 졸레드로네이트 및 임의의 앞서 언급한 것의 조합물과 함께 투여될 수 있다.

[0864] 암 치료를 위해 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것의 효능은 시험관내 및 동물 연구를 이용하여, 그리고 임상 시험에서 평가될 수 있다.

[0865] 암을 치료함에 있어서 IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 적합성은 당업계에 기재된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0866] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 염증성 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0867] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 염증성 질환을 치료하기 위해 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0868] 염증성 질환의 예는 알레르기, 알츠하이머병, 빈혈, 강직성 척추염, 관절염, 죽상동맥경화증, 천식, 자폐증, 관절염, 수근관 증후군, 셀리악병, 결장염, 크론병, 울혈성 심부전, 피부염, 당뇨병, 게실염, 습진, 섬유근육통, 섬유증, 담낭질환 위식도 역류 질환, 하시모토 갑상선염, 심근경색, 간염, 과민성 대장증후군, 신부전, 루푸스, 다발성경화증, 신장염, 신경병증, 췌장염, 파킨슨병, 건선, 류마티스성 다발근통, 류마티스 관절염, 경피증, 뇌졸중, 수술합병증 및 궤양성 결장염을 포함한다.

[0869] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 자가면역 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다. 자가면역 질환은 면역계가 그 자신의 단백질, 세포 및/또는 조직을 공격하는 인간 질환으로서 정의될 수 있다. 자가면역 질환의 종합적인 목록 및 검토는, 예를 들어, 문헌[*The Autoimmune Diseases*, Rose and Mackay, 2014, Academic Press]에서 찾을 수 있다.

[0870] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 자가면역 질환을 치료하기 위해 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0871] 자가면역 질환의 예는 애디슨병, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBN 신장염, 항인지질증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경실조증, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 간염, 자가면역 내이질환, 자가면역 심근염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막증, 자가면역 두드러기, 축삭 및 뉴런 신경병증, 발로병, 베체트병, 양성 점액성 천포창, 수포성 유사천포창, 캐슬만병, 셀리악병, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초 다발성신경병증, 만성 재발성 다병소성 골수염, 척-스트라우스, 흉터유사천포창, 코간 증후군, 한랭응집질환, 선천성 심장차단, 콕사키 심근염, CREST 증후군, 크론병, 포진성피부염, 피부근염, 데빅병, 원형성 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구성식도염, 호산성 근막염, 결절성 홍반, 본태성 혼합 한랭글로불린증, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유성 폐포염, 거대세포동맥염, 거대세포 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 육아종증 다발혈관염, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈, 헤노호 쉰라인 자반증, 임신포진 또는 임신성 유사천포창, 저감마글로불린혈증, IgA 신장병증, IgG4-관련 경화 질환, 면역 혈소판 감소증, 봉입체 근염, 간질성 방광염, 청소년 관절염, 청소년 당뇨병, 청소년 근염, 가와사키병, 람베르트 이튼 증후군, 백혈구파괴 혈관염, 편평태선, 경피 위축성 질환, 목질결막염, 선형 IgA 병, 루푸스, 만성 라임병, 메니에르병, 현미경적 다발혈관염, 혼합 결합조직병, 무렌 각막궤양, 무카-하베르만병, 다발성경화증, 중증근무력증, 근염, 기면증, 신경척수염, 시신경염, 백혈구감소증, 안구 흉터유사천포창, 시신경염, 회귀성 류머티즘, PANDAS, 방종양성 소뇌 퇴화, 발작성 야간혈색소 요증, 패리-롬버그 증후군, 평면부염, 파르소니지-터너 증후군, 천포창, 말초 신경병증, 정맥주위 뇌척수염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, 결절성 다발동맥염, 다선증후군, 류마티스성 다발근통, 다발근염, 심근 경색후 증후군, 심막절개술후 증후군, 원발성 담즙성 경변증, 원발성 경화서어 담관염, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선성 관절염, 적아구로, 괴저성 농피증, 레이노 현상, 반응성 관절염, 복합부위통증증후군, 재발성 다발 연골염, 하지불안 증후군, 후복막 섬유증, 류마티스열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군, 공막염, 경피증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직 인간 증후군, 아급성 세균성 심내막염, 수삭 증후군, 교감성 안염, 타카야수 동맥염, 측두동맥염, 혈소판 감소성 자반병, 톨로사-헌트 증후군, 횡단척수염, 1형 당뇨병, 궤양성 결장염, 미분화성 결합조직 질환, 포도막염, 혈관염, 백반증 및 베게너육아종증을 포함한다.

[0872] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 루푸스, 이식편대숙주병, C형 간염-유발 혈관염, I형 당뇨병, 다발성경화증, 자연 유산, 아토피 질환 및 염증성 장 질환과 같은 자가면역질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0873] IL-7Rαγc 결합 화합물은 자가면역질환을 치료하기 위한 1종 이상의 추가적인 치료제와 함께 투여될 수 있다. IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예컨대, 프레드니손, 부데소나이드, 및 프레드니솔론; Janus 키나제 저해제, 예컨대, 토파시티닙; 칼시뉴린 저해제, 예컨대, 사이클

로스포린 및 타크롤리무스; mTOR 저해제, 예컨대, 시롤리무스 및 에베롤리무스; IMDH 저해제, 예컨대, 아자티오프린, 레플루노마이드 및 마이코페놀레이트; 생물제제, 예컨대, 아바타셉트 아달리무맙, 아나킨라, 세르톨리주맙, 에타너셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 익세키주맙, 나탈리주맙, 리툭시맙, 세쿠키누맙, 토실리주맙, 우스테키누맙 및 베돌리주맙; 및 단클론성 항체, 예컨대, 바실릭시맙 및 다클리주맙을 포함하는, 1종 이상의 면역억제제와 함께 투여될 수 있다.

[0874] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 T-세포의 활성화, 증식, 대사 및/또는 분화와 연관된 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0875] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 기관 이식을 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0876] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 증식을 방해하거나, 유사분열을 방해하거나, DNA 복제를 방해하거나 DNA 수선을 방해하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0877] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 면역 결핍 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0878] 1차 면역 결핍 질환의 예는 자가면역 림프구증식 증후군, 자가면역 다성증후군 1형, BENTA 질환, 카스파제 8 결핍 상태, CARD9 결핍증, 만성 육아종성 질환, 공통 가변 면역결핍, 선천성 백혈구감소증 증후군, CTLA4 결핍증, DOCK8 결핍증, GATA2 결핍증, 글리코실화 장애, 초-면역글로불린 E 증후군, 초면역글로불린 M 증후군, 인터페론 γ, 인터류킨 12 및 인터류킨 23 결핍증, 백혈구 부착 결핍증, LRBA 결핍증, PI2 키나제 질환, PLCG2-연관 항체 결핍증 및 면역 조절이상, 중증 합병성 면역결핍, STAT3 우성-음성 질환, STAT3 기능획득 질환, 무사마귀, 저감마글로불린혈증, 감염, 및 골수로부터의 배출 장애(myelokathexis) 증후군, 위스콧-알드리치 증후군, X-연관 무감마글로불린혈증, X-연관 림프구증식 질환 및 XMEN 질환을 포함한다.

[0879] 2차 면역 결핍 질환은 면역계가 감염, 화학요법, 중증의 화상 또는 영양실조증과 같은 환경적 인자로 손상될 때에 일어난다. 2차 면역 결핍 질환의 예는 신생아 면역결핍증, 예컨대, 미숙 임파상 기관, 기억 면역 부재, 낮은 모계 IgG 수준, 감소된 호중구 저장조, 감소된 호중구 기능 및 감소된 자연 살해 세포 활성; 진행된 연령 관련 면역결핍증, 예컨대, 감소된 항원-특이적 세포 면역, T-세포 희소클론성, 및 제한된 B-세포 레퍼토리; 영양실조 관련 면역결핍증, 예컨대, 감소된 세포의 면역 반응 및 약화된 점막 장벽; 진성 당뇨병 관련 면역결핍증, 예컨대, 감소된 미토겐-유발 림프구증식, 결함 식세포작용, 및 감소된 주화성; 만성 요독증 관련 면역결핍증, 예컨대, 감소된 세포의 면역 반응, 기억 항체 반응의 감소된 생성, 및 감소된 주화성; 유전적 증후군, 예컨대, 결함 식세포작용, 결함 주화성, 및 항원-특이적 면역 반응의 가변적 결함; 및 항-염증, 면역조절, 및 면역-억제 약물요법 관련 면역 결핍증, 예컨대, 림프구감소증, 감소된 세포의 면역 반응 및 아네르기, 감소된 전염증 사이토카인, 감소된 식세포작용, 감소된 주화성, 백혈구감소증, 및 약화된 점막 장벽; 환경 조건, 예컨대, 증가된 림프구 세포자멸사, 관용원성사이토카인의 증가된 분비, 혈구감소증, 감소된 세포 면역 및 아네르기, 및 스트레스-유발 비특이적 면역 활성화; 및 감염성 질환, 예컨대, T-세포 림프구감소증, 감소된 세포의 면역 반응 및 아네르기, 및 결함 항원-특이적 항체 반응을 포함한다.

[0880] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 면역-손상 환자에서 면역 반응을 증가시키기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0881] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 노인 환자에서 면역 반응을 증가시키기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0882] IL-7Rαγc 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 감염성 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0883] 감염성 질환의 예는 아시네토박터(*Acinetobacter*) 감염, 방선균증, 아프리카 수면병(아프리카 트리파노소마증), AIDS(후천 면역결핍 증후군), 아메바증, 아나플라즈마증, 광동주혈선충증, 고래회충증, 탄저병, 용혈성 아카노박테리아균(*Arcanobacterium haemolyticum*) 감염, 아르헨티나 출혈열, 회충증, 아스페르길루스증, 아스트로바이러스 감염, 바베시아 감염증, 바실러스 세레우스(*Bacillus cereus*) 감염, 세균성 수막염, 세균성 폐렴, 세균성 질염, 박테로이데스(*Bacteroides*) 감염, 바란티디움증, 바르토넬라증, 북미너구리회충 감염, 베젤, 매독, 매종, BK 바이러스 감염, 흑색사모증, 블라스토사이토시스증, 블라스토마이코시스, 볼리비아 출혈열, 보툴리누스 중독증(및 영아 보툴리누스 중독증), 브라질 출혈열, 브루셀라병, 선페스트, 버콜데리아 감염, 부룰리 궤양, 칼리시바이러스 감염(노로바이러스 및 사포바이러스), 캄필로박터 감염증, 칸디다증(모닐리아증; 칸디다증), 모세선충증, 까리온병, 고양이 할퀴병, 봉소염, 샤가스병(아메리칸 수면증), 연성하감, 수두, 치쿤구니야, 클라미디아, 클라미도필라 폐렴균(*Chlamydophila pneumoniae*) 감염(대만 급성 호흡기 제제 또는 TWAR), 콜레라, 흑색사상균

종, 항아리곰팡이병, 간흡충증, 클로스트리듐 디피실 결장염, 콕시디오이데스 진균증, 콜로라도진드기열(CTF), 감기(급성 바이러스성 비인두염; 급성 코감기, 코로나바이러스 질환 2019 (COVID-19), 크로이츠펠트-야콥병(CJD), 크림 반도 콩고 유행성 출혈열(CCHF), 크립토코커스증, 크립토스포리디움증, 피부 유충이행증(CLM), 원포자충증, 유구낭미충증, 거대세포바이러스 감염, 뎅기열, 데스모데스무스 감염, 디엔트아메바증, 디프테리아, 열두조충증, 메디나충증, 에볼라 출혈열, 포충증, 에르키아증, 요충증(요충 감염), 엔테로코커스 감염, 엔테로바이러스 감염, 발진티푸스, 엡스타인-바르 바이러스 감염성 단핵구증(Mono), 전염성 홍반(제5병), 돌발성 발진(제6병), 간질증, 비대흡충증, 치명적 가족성 불면증(FFI), 사상충증, 클로스트리디움 퍼프린젠스(*Clostridium perfringens*)에 의한 식중독, 독립생활 아메바 감염, 푸소박테륨(*Fusobacterium*) 감염, 가스 괴저병(클로스트리듐 근괴사), 지오트리쿰증, 게르스트만-슈트로이슬러 샤인커병 증후군(GSS), 편모충증, 마비저, 악구충증, 임질, 서혜부육아종(도너반증), A군 연쇄상구균 감염, B군 연쇄상구균 감염, 헤모필루스 인플루엔자 감염, 수족구병(HFMD), 한타바이러스 폐증후군(HPS), 하트란드 바이러스 질환, 헬리코박터 파일로리 감염, 용혈성-요독성 증후군(HUS), 신증후성 출혈열(HFRS), 헨드라 바이러스 감염, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, E형 간염, 단순포진, 히스토플라스마증, 구충감염, 인간 보카바이러스 감염, 인간 에윈기 에를리키아증, 인간 과립구 아나플라즈마증(HGA), 인간 메타뉴모바이러스 감염, 인간 단핵구 에를리키아증, 인유두종바이러스(HPV) 감염, 인간 파라인플루엔자 바이러스 감염, 왜소조충증, 인플루엔자(flu), 이소스포라증, 가와사키병, 각막염, 킨젤라 킨가에(*Kingella kingae*) 감염, 쿠루, 라싸열, 레지오넬라증(레지오네르병), 리슈만편모충증, 한센병, 렙토스피라증, 리스테리아병, 라임병(라임 보렐리아증), 림프 사상충증(상피병), 림프구성 맥락수막염, 말라리아, 마르부르크 출혈열(MHF), 홍역, 유비저(휘트모어병), 수막염, 수막구균성 질환, 요코가와흡충증, 미포자충병, 중동 호흡기 증후군(MERS), 물사마귀(MC), 원숭이두창, 볼거리, 발진열(지방성 발진티푸스), 진균종, 마이코플라즈마 제니탈리움(*mycoplasma genitalium*) 감염, 마이코플라즈마 폐렴, 구더기증, 신생아 결막염(신생아안염), 니파 바이러스 감염, 노카르디아증, 노로바이러스(아동 및 아기), 회선사상충증(강변 실명증), 간흡충증, 파라콕시디오이데스 진균증(남미 블라스토마이코시스), 폐흡충증, 파스투렐라병, 머릿니감염증(머릿니), 구슬증(몸니), 음모슬증(사면발이, 음모슬), 골반 염증성 질환(PID), 백일해(백일 기침), 페스트, 폐렴구균 감염, 주폐포자충 폐렴(PCP), 폐렴, 소아마비, 폰티악열, 프레보텔라(*Prevotella*) 감염, 원발성 아메바성 수막뇌염(PAM), 진행성 다소성 백질뇌염, 앵무새병, Q열, 광견병, 재귀열, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 리노스포리듐증, 리노바이러스 감염, 리케치아 감염, 리케치아두창, 리프트 계곡열(RVF), 록키산 홍반열(RMSF), 로타바이러스 감염, 풍진, 살모넬라증, SARS(중증 급성 호흡기 증후군), 옴, 성홍열, 주혈흡충증, 패혈증, 시겔라증(세균성 이질), 대상포진(대상포진), 두창(천연두), 스포로트릭스증, 포도상구균 식중독, 포도상구균 감염, 분선충증, 아급성 경화범뇌염, 조충증, 파상풍(개구장애), 백선성모창(모창), 두부 백선(두피의 백선증), 샅백선(사타구니의 백선증), 완선(조크양진), 수선(손의 백선증), 흑색선, 무좀(건포상 백선), 손발톱백선(조갑백선증), 어루러기(전풍), 개회충증(유충안구이행증(OLM)), 개회충증(유충내장이행증(VLM)), 톡소플라스마증, 트라코마, 선모충증, 편모충증, 편충증(편충 감염), 결핵, 야토병, 장티푸스, 발진티푸스, 유레아플라즈마 유레알리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*) 감염, 계곡열, 베네수엘라말뇌염, 베네수엘라 출혈열, 장염 비브리오 식중독, 비브리오 패혈증 감염, 바이러스 폐렴, 웨스트닐열, 백색사모(백색윤선), 황열병, 예르시니아 슈도튜베르큘로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*) 감염, 예르시니아증, 제아스포라, 지카열 및 접합진균증을 포함한다.

[0884] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물은 급성 골수성 백혈병, B-세포 림프종, 만성 골수성 백혈병, 우울증, 잇몸 퇴축, 간염 C, HIV 감염, 인유두종바이러스, 특발성 CD4 림프구감소증, 기관 이식에 대해 2차적인 면역결핍, 지질영양이상증, 카포시 육종 림프종, 림프구감소증, 맨틀세포 림프종, 다발성경화증, 골수형성이상 증후군, 비호지킨 림프종, 재발성 성인 미만성 거대 세포 림프종, 재발성 낭포 림프종, 류마티스 관절염, 패혈증 및 2형 당뇨병을 포함하는 질환을 치료하기 위해 단독으로 또는 병용하여 사용될 수 있다.

[0885] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물은 전이성 유방암, 유방암, 결장암, 방광암, 전이성 전립선암, IV기 전립선암, 거세 저항성 전립선 암종, 신경아세포종, 흑색종, 신장암, 골수증식성 신생물, 육종 및 신경외배엽 종양과 같은 암을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0886] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7Rαγc 결합 화합물은 거대 교모세포종에 대해 테모졸로마이드과 병용하고, MCC, C5CC 및 흑색종과 같은 피부암을 치료하기 위해 아테졸리주맙과 병용하고, 삼중 음성 유방암을 치료하기 위해 펨브롤리주맙과 병용하고, 소아 급성 림프아구성 백혈병을 치료하기 위해 CAR-T 요법과 병용하여 사용될 수 있다.

[0887] IL-7Rαγc 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 IL-7Rαγc 결합 화합물을 포함하는 것과 동일한 약제학적 조성물의 부분, 또는 상이한 약제학적 조성물일 수 있는 다른 치료제의 투여와 병행하여 투여된다. IL-7Rα

γc 결합 화합물은 다른 치료제의 투여 전에 또는 투여에 후속하여 투여될 수 있다. 병용 요법에서, 병용 요법은, 예를 들어, 특정 약물과 연관된 유해 약물 효과를 최소화하기 위해, IL-7RαγC 결합 화합물과 다른 치료제를 포함하는 조성물을 교대로 투여하는 것을 포함할 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물인, 예를 들어, 독성을 포함하는 유해 약물 효과를 잠재적으로 생성할 수 있는 다른 치료제와 병행하여 투여될 때, 다른 치료제는 유해 약물 반응이 유발하는 역치 미만으로 떨어지는 용량으로 투여될 수 있다.

[0888] IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 IL-7RαγC 결합 화합물의 생체이용 가능성, 치료 효능, 치료적 효력 및/또는 안정성 등을 향상시키고/시키거나, 조절하고/하거나 방출을 제어하기 위해 1종 이상의 물질과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, IL-7RαγC 결합 화합물, 이의 대사물질 또는 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적 조성물의 치료 효능을 향상시키는 것은 위장관에서 전신 순환까지 IL-7RαγC 결합 화합물의 흡수 또는 확산을 증가시키거나 또는 대상체 혈액 중의 IL-7RαγC 결합 화합물의 분해를 저해하기 위해 1종 이상의 활성제와 공동 투여될 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료 효능을 향상시키는 약리학적 효과를 갖는 활성제와 공동 투여될 수 있다.

[0889] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적 조성물은 환자에서 염증성 질환 또는 자가면역질환을 치료하는 데 효과적인 것으로 알려지거나 효과적인 것으로 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0890] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 임의의 앞서 언급한 것을 포함하는 약제학적 조성물은 증식을 방해하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물 또는 임의의 앞서 언급한 것을 포함하는 약제학적 조성물은 유사분열을 방해하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물 또는 임의의 앞서 언급한 것을 포함하는 약제학적 조성물은 DNA 복제를 방해하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물, 또는 IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 DNA 수선을 방해하는 것으로 알려지거나 여겨지는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0891] IL-7RαγC 결합 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 환자에서 염증성 질환 또는 자가면역질환을 치료하기 위해 다른 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있다. 적어도 1종의 다른 치료제는 본 개시내용에 의해 제공되는 상이한 IL-7RαγC 결합 화합물일 수 있다. IL-7RαγC 결합 화합물 및 적어도 1종의 다른 치료제는 상가적 또는 상승적으로 작용할 수 있다. 적어도 1종의 추가적인 치료제는 IL-7RαγC 결합 화합물을 포함하는 동일한 약제학적 조성물 또는 비히클에 포함될 수 있거나, 또는 별개의 약제학적 조성물 또는 비히클에 있을 수 있다. 따라서, 본 개시내용에 의해 제공되는 방법은 IL-7RαγC 결합 화합물을 투여하는 단계에 추가로, 염증성 질환 또는 자가면역질환, 또는 염증성 질환 또는 자가면역질환과 상이한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 효과적인 1종 이상의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 본 개시내용에 의해 제공되는 방법은 병용 투여가 IL-7RαγC 결합 화합물의 치료 효능을 저해하지 않고/않거나 유해 병용 효과를 생성하지 않는다는 조건 하에서의 IL-7RαγC 결합 화합물 및 1종 이상의 다른 치료제의 투여를 포함한다.

[0892] 본 개시내용에 의해 제공되는 화합물은 IL-7의 생산 및 수용체 결합 과정에 영향을 미치고 이들에 의해 영향받을 수 있는 것으로 여겨지는 다수의 인자의 평가를 포함하는, IL-7의 생물학적 역할을 이해하기 위한 도구로서 시험관내에서 유용할 수 있다. 본 화합물은 또한 IL-7R에 결합하고 이들을 활성화시키는 다른 화합물의 개발에서 유용할 수 있는데, 본 화합물은 이러한 개발을 용이하게 해야 하는 구조와 활성 사이의 관계에 관한 유용한 정보를 제공한다.

[0893] 화합물은 또한 새로운 IL-7 수용체 작용제 및 길항제를 선별하기 위한 분석에서 경쟁적 결합제로서 유용하다. 이러한 분석에서, IL-7RαγC 결합 화합물은 변형 없이 사용될 수 있거나 또는; 예를 들어, 검출 가능한 신호를 직접적으로 또는 간접적으로 제공하는 모이어티를 표지, 예컨대, 공유적으로 또는 비공유적으로 결합함으로써, 다양한 방법으로 변형될 수 있다. 임의의 이들 분석에서, 이에 대한 물질은 직접적으로 또는 간접적으로 표지될 수 있다. 직접 표지를 위한 가능성은 표지기, 예컨대, 방사성표지, 예컨대, ^{125}I, 효소, 예컨대, 퍼옥시다제 및 알칼리성 포스파타제, 및 형광 강도, 파장 이동 또는 형광 편광에서의 변화를 모니터링할 수 있는 형광 표지를 포함한다. 간접 표지를 위한 가능성은 하나의 구성성분의 바이오틴일화 다음에 상기 표지기 중 하나에 결합된 아비딘에 대한 결합을 포함한다. 화합물은 또한 화합물이 고체 지지체에 부착되는 경우에 스페이서 또는 링커를 포함할 수 있다.

[0894] IL-7R에 결합하는 이들의 능력에 기반하여, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물은, 예를 들어, 생세포, 고정 세포 상에서, 생물학적 유체에서, 조직 파쇄액에서, 정제된 물질 및 천연 생물학적 물질에서, IL-7R을 검출하기 위한 시약으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 펩타이드를 표지함으로써, IL-7Rα 및 RγC 서브유닛을 발현시키는 세포를 확인할 수 있다. 또한, IL-7R에 결합하는 이들의 능력에 기반하여, 본 개시내용

의 IL-7RαγC 결합 화합물은, 예를 들어, 인시추 염색, FACS(형광-활성화 세포 분류), 웨스턴 블롯팅 및 ELISA에서 사용될 수 있다. 추가로, IL-7R에 결합하는 이들의 능력에 기반하여, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물은 수용체 정제에서, 또는 세포 표면(또는 내부 투과 세포) 상에서 IL-7R을 발현세키는 세포를 정제하는 데 사용될 수 있다.

[0895] 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-7RαγC 결합 화합물은 또한 다양한 의학적 연구 및 진단 용도를 위한 상업적 시약으로서 이용될 수 있다. 이러한 용도는, 예를 들어, (1) 다양한 기능성 분석에서 후보 IL-7 작용제의 활성을 정량화하기 위한 교정 표준으로서의 용도; (2) IL-7-의존적 세포주의 증식 및 성장을 유지하기 위한 용도; (3) 공결정화를 통해 IL-7R의 구조적 분석에서의 용도; (4) IL-7 신호전달/수용체 활성화의 메커니즘을 연구하기 위한 용도; 및 (5) IL-7 수용체가 관련된 다른 연구 및 진단 용도를 포함한다.

[0896] IL-7RαγC 결합 화합물은 진단 시약을 포함한다. 진단제로서, IL-7RαγC 리간드를 포함하는 화합물은 IL-7R 서브유닛을 발현시키는 세포를 검출 및/또는 측정하는 데 사용될 수 있다. 조성물은 세포, 또는 세포 집단의, 또는 조직의 IL-7R 발현 수준을 결정하는 데 사용될 수 있다. 조성물은 세포 또는 세포 집단에서 IL-7R에 대한 결합 친화도를 평가하는 데 사용될 수 있다. 화합물은, 예를 들어, IL-7R 발현 수준에 기반하여 특정 세포 유형을 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0897] 화합물은 시험관내 및 생체내 진단에 유용할 수 있다.

[0898] 진단 IL-7RαγC 결합 화합물은 검출 가능한 마커를 포함할 수 있다. 검출 가능한 마커는 절단 가능하거나 또는 절단 가능하지 않을 수 있다.

[0899] 검출 가능한 마커는, 예를 들어, 방사성표지, 형광 표지, 효소 표지를 포함할 수 있다.

[0900] 진단적 IL-7RαγC 결합 화합물은 환자의 혈액 샘플과 같은 생물학적 샘플에서 IL-7Rα 서브유닛을 발현시키는 세포 및/또는 IL-7Rα 서브유닛을 발현시키는 세포의 발현 수준을 측정하는 데 사용될 수 있다. 측정은, 예를 들어, 유세포분석을 이용하여 이루어질 수 있다. IL-7Rα 서브유닛을 발현시키는 세포의 수 및/또는 IL-7Rα 서브유닛의 발현 수준은, 환자에서의 질환 또는 환자에서의 질환의 약리학적으로 유의미한 파라미터와 상관관계가 있을 때, 질환의 치료를 알아내는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, IL-7Rα 서브유닛의 발현 수준이 특정 질환에 대한 치료적으로 의미있는 역치 초과이거나 미만이라면, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드를 포함하는 화합물은 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0901] IL-7RαγC 결합 화합물은 고체 지지체에 부착될 수 있다. IL-7R에 결합하는 화합물의 능력에 기반하여, 화합물은, 예를 들어, 생세포, 고정 세포 상에서, 생물학적 유체에서, 조직 파쇄액에서, 정제된 물질 및 천연 생물학적 물질에서, IL-7R을 검출하기 위한 시약으로서 사용될 수 있다. 또한, IL-7R 서브유닛에 결합하는 이들의 능력에 기반하여, 본 발명의 펩타이드는, 예를 들어, 인시추 염색, FACS(형광-활성화 세포 분류), 웨스턴 블롯팅 및 ELISA에서 사용될 수 있다. 추가로, 본 개시내용에 의해 제공된 화합물은 수용체 정제에서, 또는 세포 표면 상에서 IL-7R을 발현시키는 세포를 정제하기 위해 사용될 수 있다.

[0902] 본 발명의 양상은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드, RγC 리간드, IL-7RαγC 리간드, 탠덤 IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 리간드 작제물을 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0903] 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드, RγC 리간드, IL-7RαγC 리간드, 탠덤 IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 리간드 작제물을 암호화하는 핵산/단리된 폴리뉴클레오타이드는 부분적으로 IL-7Rα 리간드, RγC 리간드, IL-7RαγC 리간드, 탠덤 IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 리간드 작제물을 생성하는 데 사용되는 숙주 세포에 따라서 발현 벡터에 혼입될 수 있다. 일반적으로, 핵산은 다수의 조절 요소, 예를 들어, 프로모터, 복제기점, 선택 가능한 마커, 리보솜 결합 부위 및/또는 유도제에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 발현 벡터는 염색체외 또는 통합 벡터일 수 있다.

[0904] 핵산 및/또는 발현 벡터는 CHO 세포와 같은 포유류 세포에 의해 포유류, 박테리아, 효모, 곤충 및/또는 진균 세포를 포함하는 다수의 상이한 유형의 숙주 세포로 형질전환될 수 있다.

[0905] IL-7RαγC 리간드를 암호화하는 핵산은 IL-7Rα 리간드를 암호화하는 제1 핵산 서열; 펩타이딜 리간드 링커를 암호화하는 제2 핵산 서열; 및 RγC 리간드를 암호화하는 제3 핵산 서열을 포함할 수 있다.

[0906] IL-7RαγC 리간드 융합 단백질을 암호화하는 핵산은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 리간드를 암호화하는 제1 핵산 서열; 및 융합 상대를 암호화하는 제2 핵산 서열을 포함할 수 있다. IL-7RαγC 리간드 융합 단백질을 암호화하는 핵산은 IL-7RαγC 리간드 및 융합 상대를 암호화하는 핵산을 포함할 수 있다. IL-7RαγC 리

간드 융합 단백질을 암호화하는 핵산은 작제물 링커를 암호화하는 핵산 세그먼트를 추가로 포함할 수 있고, IL-7RαγC 리간드 융합 단백질을 암호화하는 핵산은 IL-7RαγC 리간드, 융합 상대 및 작제물 링커를 암호화하는 핵산을 포함할 수 있다.

[0907] 융합 상대는, 예를 들어, HSA, Fc-단편, IgG, 세포-특이적 항원으로 향하는 항체, 및 세포-특이적 수용체로 향하는 항체를 포함할 수 있다.

[0908] IL-7RαγC 리간드 융합 단백질을 암호화하는 핵산은 펩타이딜 링커를 암호화하는 핵산을 추가로 포함할 수 있으며, 여기서, 펩타이딜 링커는 융합 상대에 IL-7RαγC 리간드를 결합시키도록 구성된다.

[0909] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 리간드의 C-말단을 HSA에 결합시키는 링커를 포함하는 융합 단백질을 암호화할 수 있다.

[0910] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 IgG1, IgG2 또는 IgG4의 이량체 Fc-단편, IL-7RαγC 리간드, 및 IL-7RαγC 리간드의 N-말단을 이량체 Fc-단편의 하나의 CH3 도메인의 C-말단에 결합시키는 링커를 포함하는, 융합 단백질을 암호화할 수 있다.

[0911] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 IgG1, IgG2 또는 IgG4의 이량체 Fc-단편, 2개의 IL-7RαγC 리간드 및 2개의 IL-7RαγC 리간드 각각의 N-말단을 이량체 Fc-단편의 각 CH3 도메인의 C-말단에 결합시키는 링커를 포함하는 융합 단백질을 암호화한다.

[0912] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 IgG1, IgG2 또는 IgG4와 같은 면역글로불린 분자의 중쇄, IL-7RαγC 리간드 및 IL-7RαγC 리간드의 N-말단을 Fc 영역의 C-말단에 결합시키는 Fc 링커를 포함하는 융합 단백질을 암호화할 수 있다.

[0913] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7RαγC 결합 화합물을 암호화하는 핵산 및 RNA 및/또는 DNA 백신을 포함할 수 있다.

[0914] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 IL-7RαγC 백신 작제물을 암호화하는 핵산을 포함할 수 있다. 백신은, 예를 들어, 암 백신 또는 바이러스 백신을 포함할 수 있다.

[0915] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 바이러스 표면 항원을 포함하는 IL-7RαγC 작제물을 암호화하는 핵산을 포함할 수 있다.

[0916] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 바이러스 유사 입자를 포함하는 IL-7RαγC 작제물을 암호화하는 핵산을 포함할 수 있다.

[0917] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-7Rα 리간드, 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열, 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나의 치환된 아미노산 서열을 암호화할 수 있거나, 또는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다.

[0918] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 서열번호 407 및 454 내지 474 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-7Rα 리간드를 암호화할 수 있거나, 또는 서열번호 407 및 454 내지 474 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다.

[0919] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 RγC 리간드, 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열, 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나의 치환된 아미노산 서열을 암호화할 수 있거나, 또는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다.

[0920] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 RγC 리간드를 암호화할 수 있거나, 또는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다.

[0921] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 서열번호 407 및 454 내지 474 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-7Rα 리간드를 포함하는 IL-7Rαγc 리간드를 암호화할 수 있거나, 또는 서열번호 407 및 454 내지 474 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열; 및 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-7Rgc 리간드를 암호화할 수 있거나, 또는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다.

[0922] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 서열번호 2012 내지 2023 및 2058 내지 2120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-7Rαγc 리간드를 암호화할 수 있거나, 또는 서열번호 2012 내지 2023 및 2058 내지 2120 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다.

[0923] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질을 암호화할 수 있거나, 또는 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다.

[0924] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 서열번호 407 및 454 내지 474 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-7Rα 리간드를 포함하는 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 또는 서열번호 407 및 454 내지 474 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열; 및 서열번호 965 및 1029 내지 1031의 아미노산 서열을 포함하는 Rγc 리간드, 또는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나에 대해 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다.

[0925] 본 개시내용에 의해 제공된 핵산은 본 개시내용에 의해 제공된 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함하는 탠덤 IL-7Rαγc 리간드를 암호화할 수 있다.

[0926] 본 발명의 양상은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드, Rγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터를 포함한다.

[0927] 본 발명의 양상은 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드, Rγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 포함한다.

[0928] 본 개시내용에 의해 제공된 방법은 IL-7Rα 리간드, Rγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물가 발현되는 조건 하에서 숙주 세포를 배양시키는 단계, 및 발현된 IL-7Rα 리간드, Rγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 회수하는 단계를 포함하는, 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드, Rγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물의 제조 방법을 포함하되, 숙주 세포는 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rα 리간드, Rγc 리간드, IL-7Rαγc 리간드, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드 또는 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터를 포함한다.

[0929] 본 발명의 양상

[0930] 본 발명은 다음의 양상에 의해 추가로 정의된다.

[0931] 양상 1. IL-7Rαγc 리간드로서,

[0932] (a) IL-7Rα 리간드(여기서, IL-7Rα 리간드는 식 (1)(서열번호 389), 식 (1a)(서열번호 390), 식 (1b)(서열번호 391) 또는 식 (1c)(서열번호 392)의 아미노산 서열을 포함함);

$$-X^{201}-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}-X^{216}- \quad (1)$$

$$-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}- \quad (1a)$$

$$-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}- \quad (1b)$$

$$-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}- \quad (1c)$$

[0933]

[0934] (여기서,

[0935] X^{201}은 H, I, Q 및 V로부터 선택되고;

[0936] X^{202}는 C, P 및 R로부터 선택되며;

[0937] X^{203}은 I, K, L, S, V 및 W로부터 선택되고;

[0938] X^{204}는 C 및 H로부터 선택되며;

[0939] X^{205}는 A, I, L, M, T 및 W로부터 선택되고;

[0940] X^{206}은 D, L 및 W로부터 선택되며;

[0941] X^{207}은 D, I, L 및 Q로부터 선택되고;

[0942] X^{208}은 D, E 및 P로부터 선택되며;

[0943] X^{209}는 G, S 및 T로부터 선택되고;

[0944] X^{210}은 A, G, L 및 S로부터 선택되며;

[0945] X^{211}은 F, I, L 및 M으로부터 선택되고;

[0946] X^{212}는 G, H, L, N, Q 및 S로부터 선택되며;

[0947] X^{213}은 C이고;

[0948] X^{214}는 A, E, I, L, S, T 및 V로부터 선택되며;

[0949] X^{215}는 F, R, W 및 Y로부터 선택되고;

[0950] X^{216}은 E, L, Q 및 W로부터 선택됨); 및

[0951] (b) Rγc 리간드(여기서, Rγc 리간드는 식 (3)(서열번호 944), 식 (3a)(서열번호 945), 식 (3b)(서열번호 946), 식 (3c)(서열번호 947), 식 (3d)(서열번호 948) 또는 식 (3e)(서열번호 949)의 아미노산 서열을 포함함);

$$-X^{171}-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-X^{188}- \quad (3)$$

$$-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}- \quad (3a)$$

$$-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}- \quad (3b)$$

$$-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}- \quad (3c)$$

$$-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}- \quad (3d)$$

$$-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C- \quad (3e)$$

[0952]

[0953] (여기서,

[0954] X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택되고;

[0955] X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택되며;

[0956] X^{173}은 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되고;

[0957] X^{174}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되며;

[0958] X^{175}는 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되고;

[0959] X^{176}은 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택되며;

[0960] X^{177}은 D 및 E로부터 선택되고;

[0961] X^{178}은 F, H, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되며;

[0962] X^{179}는 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택되며;

[0963] X^{180}은 G이고;

[0964] X^{181}은 V이며;

[0965] X^{182}는 E이고;

[0966] X^{183}은 L이며;

[0967] X^{184}는 W로부터 선택되며;

[0968] X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택되고;

[0969] X^{186}은 E이며;

[0970] X^{187}은 아미노산으로부터 선택되고;

[0971] X^{188}은 D 및 E로부터 선택됨)

[0972] 를 포함하는, IL-7Rα γc 리간드.

[0973] 양상 2. 양상 1에 있어서, 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서,

[0974] X^{201}은 I, Q 및 V로부터 선택되고;

[0975] X^{202}는 C 및 P로부터 선택되며;

[0976] X^{203}은 W이고;

[0977] X^{204}는 C 및 H로부터 선택되며;

[0978] X^{205}는 T 및 W로부터 선택되고;

[0979] X^{206}은 D 및 L로부터 선택되며;

[0980] X^{207}은 D 및 L로부터 선택되고;

[0981] X^{208}은 E 및 P로부터 선택되며;

[0982] X^{209}는 G 및 S로부터 선택되고;

[0983] X^{210}은 L 및 S로부터 선택되며;

[0984] X^{211}은 L이고;

[0985] X^{212}는 Q 및 S로부터 선택되며;

[0986] X^{213}은 C이고;

[0987] X^{214}는 A 및 V로부터 선택되며;

[0988] X^{215}는 W이고; 그리고

[0989] X^{216}은 L인, IL-7Rα γc 리간드.

[0990] 양상 3. 양상 1에 있어서, 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서,

[0991] X^{201}은 I이고;

[0992] X^{202}는 C 및 P로부터 선택되며;

[0993] X^{203}은 W이고;

[0994] X^{204}는 C 및 H로부터 선택되며;

[0995] X^{205}는 T 및 W로부터 선택되고;

[0996] X^{206}은 D 및 L로부터 선택되며;

[0997] X^{207}은 D이고;

[0998] X^{208}은 P이고;

[0999] X^{209}는 G이고;

[1000] X^{210}은 L 및 S로부터 선택되며;

[1001] X^{211}은 L이고;

[1002] X^{212}는 Q이고;

[1003] X^{213}은 C이고;

[1004] X^{214}는 A 및 V로부터 선택되며;

[1005] X^{215}는 W이고; 그리고

[1006] X^{216}은 L인, IL-7Rα γc 리간드.

[1007] 양상 4. 양상 1에 있어서, 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서,

[1008] X^{201}은 Q이고;

[1009] X^{202}는 C이며;

[1010] X^{203}은 I, L, K 및 V로부터 선택되고;

[1011] X^{204}는 H이며;

[1012] X^{205}는 W이고;

[1013] X^{206}은 D이며;

[1014] X^{207}은 I 및 L로부터 선택되고;

[1015] X^{208}은 E이며;

[1016] X^{209}는 S 및 T로부터 선택되고;

[1017] X^{210}은 L이며;

[1018] X^{211}은 L이고;

[1019] X^{212}는 G, L, N 및 S로부터 선택되며;

[1020] X^{213}은 C이고;

[1021] X^{214}는 I, L 및 V로부터 선택되며;

[1022] X^{215}는 R이고; 그리고

[1023] X^{216}은 E인, IL-7Rαγc 리간드.

[1024] 양상 5. 양상 1에 있어서, 식 (1) 내지 (1c)의 IL-7Rα 리간드에서,

[1025] X^{201}은 I 및 V로부터 선택되고;

[1026] X^{202}는 P이며;

[1027] X^{203}은 W이고;

[1028] X^{204}는 C이며;

[1029] X^{205}는 T이고;

[1030] X^{206}은 L이며;

[1031] X^{207}은 D이고;

[1032] X^{208}은 P이고;

[1033] X^{209}는 G이고;

[1034] X^{210}은 L 및 S로부터 선택되며;

[1035] X^{211}은 L이고;

[1036] X^{212}는 Q이고;

[1037] X^{213}은 C이고;

[1038] X^{214}는 A이며;

[1039] X^{215}는 W로부터 선택되고;

[1040] X^{216}은 L인, IL-7Rαγc 리간드.

[1041] 양상 6. 양상 1에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 식 (1), 식 (1a), 식 (1b) 또는 식 (1c)의 절단된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1042] 양상 7. 양상 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rα 리간드의 1 내지 5개의 아미노산은 다른 아미노산으로 독립적으로 치환되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1043] 양상 8. 양상 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rα 리간드의 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N-과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)(서열번호 2045)을 독립적으로 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1044] 양상 9. 양상 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 아미노산 서열에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1045] 양상 10. 양상 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1046] 양상 11. 양상 10에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 393389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1047] 양상 12. 양상 10에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 407 및 454 내지 474 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1048] 양상 13. 양상 10 내지 12 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rα 리간드의 1 내지 5개의 아미노산은 다른 아미노산으로 독립적으로 치환되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1049] 양상 14. 양상 10 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N-과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)(서열번호 2045)을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1050] 양상 15. 양상 10 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1051] 양상 16. 양상 1에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 407 및 454 내지 474의 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1052] 양상 17. 양상 16에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 407 및 454 내지 474의 절단된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1053] 양상 18. 양상 16 내지 17 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rα 리간드의 1 내지 5개의 아미노산은 다른 아미노산으로 독립적으로 치환되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1054] 양상 19. 양상 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N-과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)(서열번호 2045)을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1055] 양상 20. 양상 16 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 407 및 454 내지 474에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1056] 양상 21. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서,

[1057] X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택되고;

[1058] X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택되며;

[1059] X^{173}은 D 및 E로부터 선택되고;

[1060] X^{174}는 V이며;

[1061] X^{175}는 D 및 E로부터 선택되고;

[1062] X^{176}은 E 및 Q로부터 선택되며;

[1063] X^{177}은 D 및 E로부터 선택되고;

[1064] X^{178}은 F, H, W 및 Y로부터 선택되며;

[1065] X^{179}는 D, E 및 Q로부터 선택되고;

[1066] X^{180}은 G이고;

[1067] X^{181}은 V이며;

[1068] X^{182}는 E이고;

[1069] X^{183}은 L이며;

[1070] X^{184}는 W이고;

[1071] X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택되고;

[1072] X^{186}은 E이며;

[1073] X^{187}은 아미노산으로부터 선택되고;

[1074] X^{188}은 D 및 E로부터 선택되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1075] 양상 22. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서,

[1076] X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택되고;

[1077] X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택되며;

[1078] X^{173}은 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되며;

[1079] X^{174}는 V이며;

[1080] X^{175}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되며;

[1081] X^{176}은 E 및 Q로부터 선택되며;

[1082] X^{177}은 D 및 E로부터 선택되고;

[1083] X^{178}은 F, H, W 및 Y로부터 선택되며;

[1084] X^{179}는 D, E 및 Q로부터 선택되고;

[1085] X^{180}은 G이고;

[1086] X^{181}은 V이며;

[1087] X^{182}는 E이고;

[1088] X^{183}은 L이며;

[1089] X^{184}는 W이고;

[1090] X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택되고;

[1091] X^{186}은 E이며;

[1092] X^{187}은 아미노산으로부터 선택되고;

[1093] X^{188}은 D 및 E로부터 선택되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1094] 양상 23. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 식 (3) 내지 (3e)의 Rγc 리간드에서,

[1095] X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택되고;

[1096] X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택되며;

[1097] X^{173}은 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되고;

[1098] X^{174}는 V이며;

[1099] X^{175}는 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되고;

[1100] X^{176}은 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택되며;

[1101] X^{176}은 E 및 Q로부터 선택되며;

[1102] X^{177}은 D 및 E로부터 선택되고;

[1103] X^{178}은 W이며;

[1104] X^{179}는 D, E 및 Q로부터 선택되고;

[1105] X^{180}은 G이고;

[1106] X^{181}은 V이며;

[1107] X^{182}는 E이고;

[1108] X^{183}은 L이며;

[1109] X^{184}는 W이고;

[1110] X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택되고;

[1111] X^{186}은 E이며;

[1112] X^{187}은 아미노산으로부터 선택되고;

[1113] X^{188}은 D 및 E로부터 선택되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1114] 양상 24. 양상 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, Rγc 리간드의 1 내지 5개의 아미노산은 다른 아미노산으로 독립적으로 치환되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1115] 양상 25. 양상 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, Rγc 리간드의 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N-과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)(서열번호 2045)을 독립적으로 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1116] 양상 26. 양상 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 Rγc 리간드는 아미노산 서열에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1117] 양상 27. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 Rγc 리간드는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나의

아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1118] 양상 28. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 Rγc 리간드는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1119] 양상 29. 양상 27 내지 28 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rα 리간드의 1 내지 5개의 아미노산은 다른 아미노산으로 독립적으로 치환되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1120] 양상 30. 양상 27 내지 29 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rα 리간드의 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N-과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)(서열번호 2045)을 독립적으로 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1121] 양상 31. 양상 27 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 Rγc 리간드는 서열번호 965 및 1029 내지 1031 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1122] 양상 32. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 Rγc 리간드는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1123] 양상 33. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 Rγc 리간드는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 치환된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1124] 양상 34. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 절단된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1125] 양상 35. 양상 32 내지 34 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rα 리간드의 1 내지 5개의 아미노산은 다른 아미노산으로 독립적으로 치환되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1126] 양상 36. 양상 32 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 아미노산 서열은 N-말단 상에, C-말단 상에, 또는 N-과 C-말단 둘 다에서 1 내지 4개의 글리신(G)(서열번호 2045)을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1127] 양상 37. 양상 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 407 및 454 내지 474에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1128] 양상 38. 양상 32 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 Rγc 리간드는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1129] 양상 39. 양상 1에 있어서,

[1130] IL-7Rα 리간드는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 557 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1131] Rγc 리간드는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1132] 양상 40. 양상 1에 있어서,

[1133] IL-7Rα 리간드는 서열번호 407 및 454 내지 474의 아미노산 서열, 서열번호 407 및 454 내지 474의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 407 및 454 내지 474에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1134] Rγc 리간드는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 아미노산 서열, 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1135] 양상 41. 양상 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 IL-7Rα 리간드의 2개의 시스테인 각각 사이에 이황화결합을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1136] 양상 42. 양상 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 Rγc 리간드는 Rγc 리간드의 2개의 시스테인 사이에 이황화결합을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1137] 양상 43. 양상 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rα 리간드의 시스테인과 Rγc 리간드의 시스테인 사이에 이황화결합을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1138] 양상 44. 양상 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드의 상기 시스테인 각각은 이황화결합에 의해 Rγc 리간드의 시스테인에 결합된, IL-7Rαγc 리간드.

[1139] 양상 45. 양상 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 IL-7Rα 서브유닛의 특정 결합 부위에 결합하되,

[1140] (1) IL-7Rα 리간드의 그룹은 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 10μM 미만의 IC_{50}으로 결합하고;

[1141] (2) 그룹 내의 IL-7Rα 리간드 각각은 그룹 내의 다른 IL-7Rα 리간드의 각각과 경쟁적으로 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 결합하며;

[1142] (3) 서열번호 965의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드는 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 대한 결합에 대해 IL-7Rα 리간드 그룹 내의 펩타이드와 경쟁하지 않고; 그리고

[1143] (4) 서열번호 5, 43, 104, 146 및 313을 갖는 IL-7Rα 리간드는 IL-7Rα에 대해 IL-7 결합과 경쟁적으로 결합하지 않는, IL-7Rαγc 리간드.

[1144] 양상 46. 양상 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서,

[1145] IL-7Rα 리간드는 IL-7Rα 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합하고; 그리고

[1146] IL-7Rα 리간드는 Rγc 서브유닛에 100μM 초과의 IC_{50}으로 결합하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1147] 양상 47. 양상 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 Rγc 리간드는 Rγc 서브유닛의 특정 결합 부위에 결합하되,

[1148] (1) Rγc 리간드의 그룹은 Rγc 서브유닛 상의 특정 결합 부위에 10μM 미만의 IC_{50}으로 결합하고;

[1149] (2) 그룹 내의 Rγc 리간드는 그룹 내의 다른 Rγc 리간드와 경쟁적으로 Rγc 서브유닛 상의 특정 결합 부위에 결합하며;

[1150] (3) 그룹 내의 Rγc 리간드는 특정 결합 부위에 대한 결합에 대해 서열번호 930의 아미노산 서열을 갖는 Rγc 리간드와 경쟁하지 않고; 그리고

[1151] (4) 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는 Rα 리간드는 결합 부위에 대한 결합에 대해 Rγc 리간드의 기와 경쟁하지 않고,

[1152] Rγc 리간드의 그룹은 서열번호 198, 202, 224, 236, 248 및 266을 갖는, IL-7Rαγc 리간드.

[1153] 양상 48. 양상 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서,

[1154] Rγc 리간드는 Rγc 서브유닛에 100μM 미만의 IC_{50}으로 결합하고; 그리고

[1155] Rγc 리간드는 Rα 서브유닛에 100μM 초과의 IC_{50}으로 결합하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1156] 양상 49. 양상 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rα 리간드의 C-말단 및/또는 N-말단 각각은 2 내지 10개의 측접하는 아미노산을 독립적으로 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1157] 양상 50. 양상 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, IL-7Rα 리간드의 상기 C-말단 및/또는 N-말단 각각은 독립적으로 -G-, -GG-(서열번호 9399), -GGG-(서열번호 9400) 및 -GGGG-(서열번호 9401)로부터 선택된 측접하는 아미노산을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1158] 양상 51. 양상 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, Rγc 리간드의 C-말단 및/또는 N-말단 각각은 2 내지 10개의 측접하는 아미노산을 독립적으로 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1159] 양상 52. 양상 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, Rγc 리간드의 상기 C-말단 및/또는 N-말단 각각은 독립적으로 -G-, -GG-(서열번호 9399), -GGG-(서열번호 9400) 및 -GGGG-(서열번호 9401)로부터 선택된 측접하는 아미노산을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1160] 양상 53. 양상 1 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드에 결합된 리간드 링커를 추가로 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1161] 양상 54. 양상 53에 있어서, IL-7Rα 리간드의 C-말단 및 Rγc 리간드의 C-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합된, IL-7Rαγc 리간드.

[1162] 양상 55. 양상 53에 있어서, IL-7Rα 리간드의 C-말단 및 Rγc 리간드의 N-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합된, IL-7Rαγc 리간드.

[1163] 양상 56. 양상 53에 있어서, IL-7Rα 리간드의 N-말단 및 Rγc 리간드의 C-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합된, IL-7Rαγc 리간드.

[1164] 양상 57. 양상 53에 있어서, IL-7Rα 리간드의 N-말단 및 Rγc 리간드의 N-말단은 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합된, IL-7Rαγc 리간드.

[1165] 양상 58. 양상 53 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 링커는 5Å 내지 200Å의 길이를 갖는, IL-7Rαγc 리간드.

[1166] 양상 59. 양상 53 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 링커는 IL-7R에 대한 IL-7Rαγc 리간드의 결합을 용이하게 하도록 구성된, IL-7Rαγc 리간드.

[1167] 양상 60. 양상 53 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 링커는 IL-7R을 활성화시키도록 구성된, IL-7Rαγc 리간드.

[1168] 양상 61. 양상 53 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 링커는 합성 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1169] 양상 62. 양상 61에 있어서, 상기 합성 IL-7Rαγc 리간드 링커는 트라이아졸을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1170] 양상 63. 양상 53 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 링커는 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1171] 양상 64. 양상 63에 있어서, 상기 펩타이딜 IL-7Rαγc리간드 링커는 2 내지 20개의 아미노산을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1172] 양상 65. 양상 63 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커는 $(G)_n$(서열번호 9390), $(GS)_n$(서열번호 9391), $(GGS)_n$(서열번호 9392), $(GGGS)_n$(서열번호 9393), $(GGGGS)_n$(서열번호 9394), 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하되, 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수인, IL-7Rαγc 리간드.

[1173] 양상 66. 양상 53 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 링커는 절단 가능한 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1174] 양상 67. 양상 53 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는:

[1175] 서열번호 407 및 454 내지 474의 아미노산 서열, 서열번호 407 및 454 내지 474의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 407 및 454 내지 474에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 IL-7Rα 리간드; 및

[1176] 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 아미노산 서열, 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, Rγc 리간드

[1177] 를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1178] 양상 68. 양상 57에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 링커는 $(G)_n$(서열번호 9390), $(GS)_n$(서열번호 9391), $(GGS)_n$(서열번호 9392), $(GGGS)_n$(서열번호 9393), $(GGGGS)_n$(서열번호 9394), 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하되; 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수인, IL-7Rαγc 리간드.

[1179] 양상 69. 양상 67에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 링커는 -GGGGSGG- (서열번호 9404)를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1180] 양상 70. 양상 1에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2012 내지 3023 및 2058 내지 2132의 아미노산 서열 또는 서열번호 2012 내지 3023 및 2058 내지 2132에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1181] 양상 71. 양상 70에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 하나 이상의 측접 글리신을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1182] 양상 72. 양상 70 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 상기 아미노산 서열은 1 내지 5개의 치환을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1183] 양상 73. 양상 1에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1184] 양상 74. 양상 73에 있어서,

[1185] 상기 IL-7Rα 리간드의 시스테인은 이황화결합에 의해 서로 결합되고;

[1186] 상기 Rγc 리간드의 시스테인은 이황화결합에 의해 서로 결합되는, IL-7Rαγc 리간드.

[1187] 양상 75. 양상 73 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드의 시스테인은 Rγc 리간드의 시스테인에 결합된, IL-7Rαγc 리간드.

[1188] 양상 76. 양상 1 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 완전 IL-7R 작용제인, IL-7Rαγc 리간드.

[1189] 양상 77. 양상 1 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 부분적 IL-7R 작용제인, IL-7Rαγc 리간드.

[1190] 양상 78. 양상 1 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7R 길항제인, IL-7Rαγc 리간드.

[1191] 양상 79. 양상 1 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 TF-1-7α 세포에서 STAT5 인산화 경로에 대한 IL-7R 작용제인, IL-7Rαγc 리간드.

[1192] 양상 80. 탠덤 IL-7Rαγc 리간드로서, 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 중 둘 이상을 포함하는, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드.

[1193] 양상 81. 양상 80에 있어서, 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드의 각각은 동일한, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드.

[1194] 양상 82. 양상 80 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드 중 적어도 하나는 다른 IL-7Rαγc 리간드와 상이한, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드.

[1195] 양상 83. 양상 80 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드의 각각은 탠덤 링커를 통해 다른 IL-7Rαγc 리간드에 결합된, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드.

[1196] 양상 84. 양상 80 내지 83 중 어느 하나에 있어서,

[1197] 제1 IL-7Rαγc 리간드의 C-말단은 탠덤 링커에 결합되고;

[1198] 제2 IL-7Rαγc 리간드의 N-말단은 탠덤 링커에 결합되는, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드.

[1199] 양상 85. 양상 80 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 상기 탠덤 링커는 펩타이딜 탠덤 링커를 포함하는, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드.

[1200] 양상 86. 양상 85에 있어서, 상기 펩타이딜 탠덤 링커는 2 내지 20개의 아미노산을 포함하는, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드.

[1201] 양상 87. 양상 85 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 펩타이딜 탠덤 링커는 5Å 내지 200Å의 길이를 갖는, 탠덤 IL-7Rαγc 리간드.

[1202] 양상 88. IL-7Rαγc 리간드 작제물로서, 작제물 상대에 결합된 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 중 하나 이상을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1203] 양상 89. 양상 88에 있어서,

[1204] 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함하고; 그리고

[1205] 상기 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드 각각은 동일한, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1206] 양상 90. 양상 88에 있어서,

[1207] 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드를 포함하고; 그리고

[1208] 둘 이상의 IL-7Rαγc 리간드 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 IL-7Rαγc 리간드와 상이한, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1209] 양상 91. 양상 88 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 작제물 링커를 더 포함하되, IL-7Rαγc 리간드는 작제물 링커를 통해 작제물 상대에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1210] 양상 92. 양상 91에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 상기 IL-7Rαγc 리간드의 C-말단을 통해 작제물 링커에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1211] 양상 93. 양상 91에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 상기 IL-7Rαγc 리간드의 N-말단을 통해 작제물 링커에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1212] 양상 94. 양상 91에 있어서, 상기 작제물 링커는 펩타이딜 작제물 링커를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1213] 양상 95. 양상 94에 있어서, 상기 펩타이딜 작제물 링커는 2 내지 200개의 아미노산을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1214] 양상 96. 양상 94 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 펩타이딜 작제물 링커는 길이가 5Å 내지 200Å인, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1215] 양상 97. 양상 94 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 상기 펩타이딜 작제물 링커는 $(G)_n$(서열번호 9380), $(GS)_n$서열번호 9381), $(GGS)_n$(서열번호 9382), $(GGGS)_n$(서열번호 9383), $(GGGGS)_n$(서열번호 9384), $(PA)_n$(서열번호 9421), 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하되, 각각의 n은 독립적으로 1 내지 20의 정수로부터 선택된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1216] 양상 98. 양상 88 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 링커는 절단 가능한 작제물 링커를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1217] 양상 99. 양상 88 내지 98 중 어느 하나에 있어서,

[1218] 상기 작제물 상대는 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[1219] 상기 IL-7Rαγc 리간드는 폴리펩타이드의 C-말단 및/또는 N-말단에 결합되는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1220] 양상 100. 양상 88 내지 99 중 어느 하나에 있어서,

[1221] 상기 작제물 상대는 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[1222] 상기 IL-7Rαγc 리간드는 폴리펩타이드의 아미노산 측쇄에 결합되는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1223] 양상 101. 양상 88 내지 100 중 어느 하나에 있어서,

[1224] 상기 작제물 상대는 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[1225] 상기 IL-7Rαγc 리간드는 폴리펩타이드에 혼입되는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1226] 양상 102. 양상 88 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 환자의 전신 순환에서 IL-7Rαγc 리간드에 목적하는 약물동태학 특성을 부여하도록 구성된 화합물을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1227] 양상 103. 양상 88 내지 102 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 환자 신체에서 IL-7Rαγc 리간드에 목적하는 생체분포 특성을 부여하도록 구성된 화합물을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1228] 양상 104. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 중합체, 폴리펩타이드, Fc-단편, 면역글로불린 단편 및 항체로부터 선택된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1229] 양상 105. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 백신을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1230] 양상 106. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 바이러스 표면 항원 또는 바이러스 유사 입자를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1231] 양상 107. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 인간 혈청 알부민, 폴리펩타이드 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1232] 양상 108. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 재조합 융합 단백질을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1233] 양상 109. 양상 88 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 서열번호 2012 내지 2023 및 2058 내지 2132 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 2012 내지 2023 및 2058 내지 2132 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1234] 양상 110. 양상 88 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2012 내지 2023 및 2058 내지 2132 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 서열번호 2012 내지 2023 및 2058 내지 2132 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1235] 양상 111. 양상 88 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2012, 2084 내지 2087 및 2091 내지 2120 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 서열번호 2012, 2084 내지 2087 및 2091 내지 2120 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1236] 양상 112. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 Fc-단편을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1237] 양상 113. 양상 112에 있어서, 상기 Fc-단편은 IgG1, IgG2 또는 IgG4, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 돌연변이체로부터 유래된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1238] 양상 114. 양상 112 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 Fc-단편의 C-말단에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1239] 양상 115. 양상 112 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 Fc-단편의 N-말단에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1240] 양상 116. 양상 115에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 Fc-단편 링커를 통해 Fc-단편에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1241] 양상 117. 양상 116에 있어서, 상기 Fc-단편 링커는 펩타이딜 Fc-단편 링커를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1242] 양상 118. 양상 115 내지 116 중 어느 하나에 있어서, 상기 펩타이딜 Fc-단편 링커는 2 내지 200개의 아미노산을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1243] 양상 119. 양상 115 내지 128 중 어느 하나에 있어서, 상기 펩타이딜 Fc-단편 링커는 5Å 내지 200Å의 길이를 갖는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1244] 양상 120. 양상 115 내지 119 중 어느 하나에 있어서, 상기 펩타이딜 Fc-단편 링커는 $(G)_n$(서열번호 9380), $(GS)_n$(서열번호 9381), $(GGS)_n$(서열번호 9382), $(GGGS)_n$(서열번호 9383), $(GGGGS)_n$(서열번호 9384), $(PA)_n$(서열번호 9421), 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하되, n은 독립적으로 1 내지 20의 정수인, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1245] 양상 121. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 면역글로불린 단편인, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1246] 양상 122. 양상 121에 있어서, 상기 면역글로불린 단편은 IgG1 단편, IgG2 단편 및 IgG4 단편으로부터 선택된,

IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1247] 양상 123. 양상 121 내지 122 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 면역글로불린 단편의 C-말단에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1248] 양상 124. 양상 121 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 면역글로불린 단편의 N-말단에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1249] 양상 125. 양상 121 내지 124 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 면역글로불린 링커를 통해 면역글로불린 단편에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1250] 양상 126. 양상 121 내지 125 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역글로불린 링커는 펩타이딜 면역글로불린 링커를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1251] 양상 127. 양상 126에 있어서, 상기 펩타이딜 면역글로불린 링커는 2 내지 200개의 아미노산을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1252] 양상 128. 양상 121 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 펩타이딜 면역글로불린 링커는 5Å 내지 200Å의 길이를 갖는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1253] 양상 129. 양상 121 내지 128 중 어느 하나에 있어서, 상기 펩타이딜 펩타이딜 면역글로불린 링커는 $(G)_n$(서열번호 9380), $(GS)_n$(서열번호 9381), $(GGS)_n$(서열번호 9382), $(GGGS)_n$(서열번호 9383), $(GGGGS)_n$(서열번호 9384), $(PA)_n$(서열번호 9421), 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하되, n은 독립적으로 1 내지 20의 정수인, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1254] 양상 130. 양상 121 내지 129 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 IL-7Rαγc 리간드는 면역글로불린 중쇄에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1255] 양상 131. 양상 121 내지 130 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 IL-7Rαγc 리간드는 면역글로불린 경쇄에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1256] 양상 132. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 항체를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1257] 양상 133. 양상 132에 있어서, 상기 항체는 종양 항원으로 향하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1258] 양상 134. 양상 133에 있어서, 상기 종양 항원은 CEA 및 FAP로부터 선택된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1259] 양상 135. 양상 132 내지 134 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 관문 저해제로 향하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1260] 양상 136. 양상 135에 있어서, 상기 관문 저해제는 PD-1인, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1261] 양상 137. 양상 136에 있어서, 상기 PD-1 항체는 세미플리맙 및 펨브롤리주맙으로부터 선택된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1262] 양상 138. 양상 132 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 세포-특이적 항원으로 향하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1263] 양상 139. 양상 138에 있어서, 상기 세포-특이적 항원은 CD25, NK62D 및 CD8로부터 선택된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1264] 양상 140. 양상 132 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 사이토카인을 더 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1265] 양상 141. 양상 140에 있어서, 상기 사이토카인은 인터류킨을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1266] 양상 142. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 세포-표적화 모이어티를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1267] 양상 143. 양상 142에 있어서, 상기 세포-표적화 모이어티는 종양-표적화 모이어티를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1268] 양상 144. 양상 142에 있어서, 상기 세포-표적화 모이어티는 면역 세포-표적화 모이어티를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1269] 양상 145. 양상 88 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 유비퀴틴-유사 변형제를 더 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1270] 양상 146. 양상 88 내지 103 중 어느 하나 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7Rαγc 리간드에 추가로 치료적으로 유효한 모이어티를 더 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1271] 양상 147. 양상 88 내지 146 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 완전 IL-7R 작용제를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1272] 양상 148. 양상 88 내지 146 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 부분적 IL-7R 작용제를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1273] 양상 149. 양상 88 내지 146 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 IL-7R 길항제를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1274] 양상 150. IL-7Rαγc 리간드 작제물로서, 작제물 상대, 작제물 상대에 결합된 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 및 작제물 상대에 결합된 적어도 하나의 Rγc 리간드를 포함하되,

[1275] (a) 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드는:

[1276] 식 (1), 식 (1a), 식 (1b) 또는 식 (1c)의 아미노산 서열;

[1277] 식 (1), 식 (1a), 식 (1b) 또는 식 (1c)의 절단된 아미노산 서열; 또는

[1278] 식 (1)(서열번호 389), 식 (1a)(서열번호 390), 식 (1b)(서열번호 391) 또는 식 (1c)(서열번호 392)의 아미노산 서열에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고:

[1279]
$$-X^{201}-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}-X^{216}- \quad (1)$$

$$-X^{202}-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}-X^{215}- \quad (1a)$$

$$-X^{203}-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}-X^{214}- \quad (1b)$$

$$-X^{204}-X^{205}-X^{206}-X^{207}-X^{208}-X^{209}-X^{210}-X^{211}-X^{212}-X^{213}- \quad (1c)$$

[1280] (여기서,

[1281] X^{201}은 H, I, Q 및 V로부터 선택되고;

[1282] X^{202}는 C, P 및 R로부터 선택되며;

[1283] X^{203}은 I, K, L, S, V 및 W로부터 선택되고;

[1284] X^{204}는 C 및 H로부터 선택되며;

[1285] X^{205}는 A, I, L, M, T 및 W로부터 선택되고;

[1286] X^{206}은 D, L 및 W로부터 선택되며;

[1287] X^{207}은 D, I, L 및 Q로부터 선택되고;

[1288] X^{208}은 D, E 및 P로부터 선택되며;

[1289] X^{209}는 G, S 및 T로부터 선택되고;

[1290] X^{210}은 A, G, L 및 S로부터 선택되며;

[1291] X^{211}은 F, I, L 및 M으로부터 선택되고;

[1292] X^{212}는 G, H, L, N, Q 및 S로부터 선택되며;

[1293] X^{213}은 C이고;

[1294] X^{214}는 A, E, I, L, S, T 및 V로부터 선택되며;

[1295] X^{215}는 F, R, W 및 Y로부터 선택되고;

[1296] X^{216}은 E, L, Q 및 W로부터 선택됨)을 포함하고; 그리고

[1297] (b) 적어도 하나의 Rγc 리간드로서, Rγc 리간드는

[1298] 식 (3), 식 (3a), 식 (3b), 식 (3c), 식 (3d) 또는 식 (3e)의 아미노산 서열;

[1299] 식 (3), 식 (3a), 식 (3b), 식 (3c), 식 (3d) 또는 식 (3e)의 절단된 아미노산 서열; 또는

[1300] 식 (3)(서열번호 944), 식 (3a)(서열번호 945), 식 (3b)(서열번호 946), 식 (3c)(서열번호 947), 식 (3d)(서열번호 948) 또는 식 (3e)(서열번호 949)의 아미노산 서열에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열:

[1301]
$$-X^{171}-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}-X^{188}- \quad (3)$$

$$-X^{172}-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}-X^{187}- \quad (3a)$$

$$-X^{173}-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}-X^{186}- \quad (3b)$$

$$-X^{174}-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}-X^{185}- \quad (3c)$$

$$-X^{175}-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C-X^{184}- \quad (3d)$$

$$-C-X^{176}-X^{177}-X^{178}-X^{179}-X^{180}-X^{181}-X^{182}-X^{183}-C- \quad (3e)$$

[1302] (여기서,

[1303] X^{171}은 H, K 및 R로부터 선택되고;

[1304] X^{172}는 S, T 및 Y로부터 선택되며;

[1305] X^{173}은 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되고;

[1306] X^{174}는 F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되며;

[1307] X^{175}는 D, E, F, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되고;

[1308] X^{176}은 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택되며;

[1309] X^{177}은 D 및 E로부터 선택되고;

[1310] X^{178}은 F, H, I, L, M, V, W 및 Y로부터 선택되며;

[1311] X^{179}는 D, E, H, N, Q, S, T 및 Y로부터 선택되며;

[1312] X^{180}은 G이고;

[1313] X^{181}은 V이며;

[1314] X^{182}는 E이고;

[1315] X^{183}은 L이며;

[1316] X^{184}는 W로부터 선택되며;

[1317] X^{185}는 F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S 및 T로부터 선택되고;

[1318] X^{186}은 E이며;

[1319] X^{187}은 아미노산으로부터 선택되고;

[1320] X^{188}은 D 및 E로부터 선택됨)을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1321] 양상 151. 양상 150에 있어서, 작제물 상대에 결합된 IL-7Rαγc 리간드를 포함하되, 상기 IL-7Rαγc 리간드는 IL-7Rαγc 리간드 링커 및 IL-7Rαγc 리간드 링커에 결합된 IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1322] 양상 152. 양상 150 내지 151 중 어느 하나에 있어서,

[1323] IL-7Rα 리간드는 서열번호 407 및 454 내지 474의 아미노산 서열, 서열번호 407 및 454 내지 474의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 407 및 454 내지 474에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1324] Rγc 리간드는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 아미노산 서열, 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031에 대해 60% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1325] 양상 153. 양상 150 내지 152 중 어느 하나에 있어서,

[1326] 상기 IL-7Rα 리간드의 시스테인은 이황화결합에 의해 서로 결합되고;

[1327] 상기 Rγc 리간드의 시스테인은 이황화결합에 의해 서로 결합되는,

[1328] IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1329] 양상 154. 양상 150 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드의 각각 및 적어도 하나의 Rγc 리간드의 각각은 작제물 링커를 통해 작제물 상대에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1330] 양상 155. 양상 150 내지 154 중 어느 하나에 있어서,

[1331] 상기 적어도 하나의 IL-7Rα 리간드 각각은 동일하고; 그리고

[1332] 상기 적어도 하나의 Rγc 리간드 각각은 동일한, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1333] 양상 156. 양상 150 내지 154 중 어느 하나에 있어서,

[1334] IL-7Rα 리간드 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 IL-7Rα 리간드와 상이하고; 그리고/또는

[1335] Rγc 리간드 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 Rγc 리간드와 상이한, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1336] 양상 157. 양상 150 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 Fc 단편, 면역글로불린 단편 또는 면역글로불린을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1337] 양상 158. 양상 150 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 상대는 폴리펩타이드 또는 중합체를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1338] 양상 159. 양상 150 내지 158 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 IL-7Rαγc 리간드를 더 포함하되, 적어도 하나의 IL-7Rαγc 리간드는 작제물 상대에 결합된, IL-7Rαγc 리간드 작제물.

[1339] 양상 160. 암 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 양상 80 내지 87 중 어느 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 양상 150 내지 159 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 암 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1340] 양상 161. 자가면역질환의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 양상 80 내지 87 중 어느 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 양상 150 내지 159 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합

을 자가면역질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1341] 양상 162. 염증성 질환의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 양상 80 내지 87 중 어느 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 양상 150 내지 159 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1342] 양상 163. 면역 세포를 확장시키는 방법으로서, 생체외 또는 생체내 면역 세포의 집단을 유효량의 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 양상 80 내지 87 중 어느 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 양상 150 내지 159 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

[1343] 양상 164. 면역 세포를 확장시키는 방법으로서, 생체외 또는 생체내 면역 세포의 집단을 유효량의 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 양상 80 내지 87 중 어느 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 양상 150 내지 159 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

[1344] 양상 165. 백신을 부스팅하는 방법으로서, 백신 및 치료적 유효량의 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 양상 80 내지 87 중 어느 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 양상 150 내지 159 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1345] 양상 166. 면역 반응을 변형시키는 방법으로서, 유효량의 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 양상 80 내지 87 중 어느 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 양상 150 내지 159 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1346] 양상 167. 약제학적 조성물로서, 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 양상 80 내지 87 중 어느 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 양상 150 내지 159 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하는, 약제학적 조성물.

[1347] 양상 168. 양상 167에 있어서, 화학치료제, 면역조절제, 관문 저해제, 백신, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 더 포함하는, 약제학적 조성물.

[1348] 양상 169. 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드, 양상 80 내지 87 중 어느 하나의 탠덤 IL-7Rαγc 리간드, 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물, 양상 150 내지 159 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 암호화하는, 핵산.

[1349] 양상 170. IL-7Rα 리간드를 암호화하는 핵산으로서, IL-7Rα 리간드는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열 또는 서열번호 389 내지 410 및 420 내지 556 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

[1350] 양상 171. IL-7Rα 리간드를 암호화하는 핵산으로서, 상기 IL-7Rα 리간드는 서열번호 407 및 454 내지 474의 아미노산 서열, 서열번호 407 및 454 내지 474의 절단된 아미노산 서열 또는 서열번호 407 및 454 내지 474에 대해 60% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

[1351] 양상 172. Rγc 리간드를 암호화하는 핵산으로서, 상기 Rγc 리간드는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열 또는 서열번호 944 내지 1031 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

[1352] 양상 173. Rγc 리간드를 암호화하는 핵산으로서, 상기 Rγc 리간드는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 아미노산 서열, 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031에 대해 60% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

[1353] 양상 174. 양상 1 내지 79 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드를 암호화하는, 핵산.

[1354] 양상 175. 양상 174에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드는:

[1355] 서열번호 407 및 454 내지 474의 아미노산 서열, 서열번호 407 및 454 내지 474의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 407 및 454 내지 474에 대해 60% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 IL-7Rα 리간드; 및

[1356] 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 아미노산 서열, 서열번호 965 또는 1029 내지 1031의 절단된 아미노산 서열, 또는 서열번호 965 또는 1029 내지 1031에 대해 60% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, Rγc 리간드

[1357] 를 포함하는, 핵산.

[1358] 양상 176. 양상 174에 있어서, IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120 중 어느 하나의 아미노산 서열, 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열 또는 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

[1359] 양상 177. 양상 174에 있어서, IL-7Rαγc 리간드는 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120을 포함하는 아미노산 서열, 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120의 절단된 아미노산 서열 또는 서열번호 2012, 2084 내지 2087, 및 2091 내지 2120에 대해 60% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

[1360] 양상 178. 양상 177에 있어서,

[1361] IL-7Rαγc 리간드 링커 각각은 독립적으로 펩타이딜 IL-7Rαγc 리간드 링커를 포함하고; 그리고

[1362] 탠덤 링커 각각은 독립적으로 펩타이딜 탠덤 링커를 포함하는,

[1363] 탠덤 IL-7Rαγc 리간드를 암호화하는 핵산.

[1364] 양상 179. 양상 88 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물 링커는 펩타이딜 작제물 링커를 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물을 암호화하는 핵산.

[1365] 양상 180. 양상 179에 있어서, 상기 IL-7Rαγc 리간드 작제물은 서열번호 1212 내지 1217, 1219 및 124 내지 1252 중 어느 하나에 대해 60% 초과의 아미노산 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물을 암호화하는 핵산.

[1366] 양상 181. IL-7Rαγc 리간드 작제물을 암호화하는 핵산으로서, 서열번호 1212 내지 1217, 1219, 및 124 내지 1252 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드 작제물을 암호화하는 핵산.

[1367] 양상 182. 양상 88 내지 149 중 어느 하나의 IL-7Rαγc 리간드 작제물을 암호화하는 핵산.

[1368] 양상 183. IL-7Rα 리간드로서, 식 (2)의 아미노산 서열(서열번호 500), 식 (2a)의 아미노산 서열(서열번호 501), 식 (2b)의 아미노산 서열(서열번호 502), 식 (2c)의 아미노산 서열(서열번호 503), 식 (2d)의 아미노산 서열(서열번호 504), 식 (2e)의 아미노산 서열(서열번호 505), 식 (2f)의 아미노산 서열(서열번호 506) 또는 식 (2g)의 아미노산 서열(서열번호 507)을 포함하는, IL-7Rα 리간드:

[1369]

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X2^{18}-X^{219}- \quad (2)$$

$$-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X2^{18}-X^{219}- \quad (2a)$$

$$-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X2^{18}-X^{219}- \quad (2b)$$

$$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X2^{18}-X^{219}- \quad (2d)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}- \quad (2d)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}- \quad (2e)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L- \quad (2f)$$

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L- \quad (2g)$$

[1370] 여기서,

[1371] X^{198}은 A, G, P, S 및 T로부터 선택되고;

[1372] X^{199}는 F, H, W 및 Y로부터 선택되며;

[1373] X^{200}은 A, G, H, K, P, R, S 및 T로부터 선택되고;

[1374] X^{210}은 A, G, P, S 및 T로부터 선택되며;

[1375] X^{217}은 A, G, H, K, P, R, S 및 T로부터 선택되고;

[1376] X^{218}은 아미노산 및 단일 결합으로부터 선택되고;

[1377] X^{219}는 아미노산 및 단일 결합으로부터 선택된다.

[1378] 양상 184. 양상 183에 있어서, 하기의, IL-7Rαγc 리간드,

[1379] X^{198}은 V 및 G로부터 선택되고;

[1380] X^{199}는 H 및 W로부터 선택되며;

[1381] X^{200}은 R 및 G로부터 선택되고;

[1382] X^{210}은 G 및 S로부터 선택되며;

[1383] X^{217}은 R 및 G로부터 선택되고;

[1384] X^{218}은 Q, G, K 및 단일 결합으로부터 선택되고;

[1385] X^{219}는 G, H, M 및 단일 결합으로부터 선택된다.

[1386] 양상 185. 양상 183 내지 184 중 어느 하나에 있어서, X^{198}은 V이고, X^{199}는 H이며, X^{200}은 R인, IL-7Rαγc 리간드.

[1387] 양상 186. 양상 183 내지 184 중 어느 하나에 있어서, X^{198}은 G이고, X^{199}는 W이며, X^{200}은 G인, IL-7Rαγc 리간드.

[1388] 양상 187. 양상 183 내지 186 중 어느 하나에 있어서, X^{210}은 G인, IL-7Rαγc 리간드.

[1389] 양상 188. 양상 183 내지 186 중 어느 하나에 있어서, X^{210}은 S인, IL-7Rαγc 리간드.

[1390] 양상 189. 양상 183 내지 188 중 어느 하나에 있어서, X^{217}은 R인, IL-7Rαγc 리간드.

[1391] 양상 190. 양상 183 내지 188 중 어느 하나에 있어서, X^{217}은 R이고, X^{218}은 Q이며, X^{219}는 M인, IL-7Rαγc 리간드.

[1392] 양상 191. 양상 183 내지 188 중 어느 하나에 있어서, X^{217}은 G이고, X^{218}은 K이며, X^{219}는 H인, IL-7Rαγc 리간드.

[1393] 양상 192. 양상 183 내지 191 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 N-말단 및/또는 C-말단 상에 1 내지 5개의 측접하는 글리신을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1394] 양상 193. 양상 183 내지 191 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 500 내지 507 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1395] 양상 194. 양상 183 내지 191 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 500 내지 507 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 500 내지 507 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함하되, 상기 아미노산 서열은 독립적으로 N-말단 상에, C-말단 상에 또는 N-말단과 C-말단 둘 다에 1 내지 4개의 글리신을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1396] 양상 195. 양상 183 내지 191 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 500 내지 507 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 500 내지 507 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1397] 양상 196. 양상 183 내지 191 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 500 내지 507 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열 유사성을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1398] 양상 197. 양상 183 내지 196 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 파지 ELISA 경쟁 분석을 이용하여 결정한 바와 같이 hIL-7Rα 서브유닛에 10μM 미만의 IC_{50}로 결합하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1399] 양상 198. 양상 183 내지 197 중 어느 하나에 있어서, IL-7이 결합하는 IL-7Rα 서브유닛 상의 결합 부위와 상이한 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 결합하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1400] 양상 199. IL-7Rαγc 리간드로서, 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드:

[1401]

서열번호 2110	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM–X^{400}–VVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2111	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQ–X^{400}–VVCQDEGVELCWQ
서열번호 2112	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLR–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2113	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKH–X^{400}–VVCQWEGVELCWQ
서열번호 2114	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRM–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2115	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQM–X^{400}–VVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2116	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRQ–X^{400}–VVCQDEGVELCWQ
서열번호 2117	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLR–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2118	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLGKH–X^{400}–VVCQWEGVELCWQ
서열번호 2119	GWGIPWCTLDPGGLQCAWLRM–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2120	IPWCTLDPGGLQCAWLRQM–X^{400}–VVCQDWEGVELCWQ
서열번호 2121	IPWCTLDPGGLQCAWLRQ–X^{400}–VVCQDEGVELCWQ
서열번호 2122	IPWCTLDPGGLQCAWLR–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ
서열번호 2123	IPWCTLDPGGLQCAWLGKH–X^{400}–VVCQWEGVELCWQ
서열번호 2124	IPWCTLDPGGLQCAWLRM–X^{400}–VVCQDWGVELCWQ

[1402] 여기서, X^{400}은, 예를 들어, $(G)_n$(서열번호 9390), $(GS)_n$(서열번호 9391), $(GGS)_n$(서열번호 9392), $(GGGS)_n$(서열번호 9393), $(GGGGS)_n$(서열번호 9394) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택되며, 여기서, n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

[1403] 양상 200. 양상 199에 있어서, X^{400}은 -GGGGSGG-(서열번호 9404)인, IL-7Rαγc 리간드.

[1404] 양상 201. 양상 199 내지 200 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 각 말단 상에 측접하는 글리신, 예컨대 말단 중 하나 또는 둘 다에 2개의 측접하는 글리신을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1405] 양상 202. 양상 199 내지 202 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1406] 양상 203. 양상 199 내지 202 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함하되, 상기 아미노산 서열은 독립적으로 N-말단 상에, C-말단 상에 또는 N-말단과 C-말단 둘 다에 1 내지 4개의 글리신을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1407] 양상 204. 양상 199 내지 202 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함하는, IL-7Rα

γc 리간드. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다.

[1408] 양상 205. 양상 199 내지 204 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 인간 Rγc 서브유닛에 100 μM 미만의 IC50으로 결합하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1409] 양상 206. 양상 199 내지 205 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 2110 내지 2124 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1410] 양상 207. 양상 199 내지 205 중 어느 하나에 있어서, IL-7이 결합하는 IL-7Rα 서브유닛 상의 결합 부위와 상이한 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 결합하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1411] 양상 208. IL-7Rαγc 리간드로서, 식 (4)(서열번호 2125)의 아미노산 서열, 식 (6a)(서열번호 2126)의 아미노산 서열, 식 (6b)(서열번호 2127)의 아미노산 서열, 식 (6c)(서열번호 2128)의 아미노산 서열, 식 (6d)(서열번호 2129)의 아미노산 서열, 식 (6e)(서열번호 2130)의 아미노산 서열, 식 (6f)(서열번호 2131)의 아미노산 서열, 식 (6g)(서열번호 2132)의 아미노산 서열 중 어느 하나, 식 (6) 내지 (6g) 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열, 식 (4) 내지 (6g) 중 어느 하나에 대해 80% 초과의 서열 유사성을 갖는 아미노산 서열, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 갖는 펩타이드로부터 선택되는, IL-7Rαγc 리간드:

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6)

$$-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6a)

$$-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X2^{18}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6b)

$$-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{219}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6c)

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{218}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6d)

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{217}-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6e)

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-G-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6f)

$$-X^{198}-X^{199}-X^{200}-I-P-W-C-T-L-D-P-X^{210}-L-Q-C-A-W-L-X^{400}-VVCQDWEGVELCWQ-$$

(6g)

[1412]

[1413] 식 중,

[1414] X^{198}은 A, G, P, S, T 및 V로부터 선택되고;

[1415] X^{199}는 F, H, W 및 Y로부터 선택되며;

[1416] X^{200}은 A, G, H, K, P, R, S 및 T로부터 선택되고;

[1417] X^{210}은 A, G, P, S 및 T로부터 선택되며;

[1418] X^{217}은 A, G, H, K, P, R, S 및 T로부터 선택되고;

[1419] X^{218}은 아미노산 및 단일 결합으로부터 선택되며; X^{219}는 아미노산 및 단일 결합으로부터 선택되고;

[1420] X^{400}은 $(G)_n$(서열번호 9390), $(GS)_n$(서열번호 9391), $(GGS)_n$(서열번호 9392), $(GGGS)_n$(서열번호 9393), $(GGGGS)_n$(서열번호 9394) 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합으로부터 선택되며, 여기서, n은 1 내지 5의 정수이다.

[1421] 양상 209. 양상 208에 있어서,

[1422] X^{198}은 V 및 G로부터 선택되고;

[1423] X^{199}는 H 및 W로부터 선택되며;

[1424] X^{200}은 R 및 G로부터 선택되고;

[1425] X^{210}은 G 및 S로부터 선택되며;

[1426] X^{217}은 R 및 G로부터 선택되고;

[1427] X^{218}은 Q, G, K 및 단일 결합으로부터 선택되고;

[1428] X^{219}는 G, H, M 및 단일 결합으로부터 선택되는, IL-7RαγC 리간드.

[1429] 양상 210. 양상 208 내지 209 중 어느 하나에 있어서, X^{198}은 V이고, X^{199}는 H이며, X^{200}은 R인, IL-7RαγC 리간드.

[1430] 양상 211. 양상 208 내지 209 중 어느 하나에 있어서, X^{198}은 G이고, X^{199}는 W이며, X^{200}은 G인, IL-7RαγC 리간드.

[1431] 양상 212. 양상 208 내지 211 중 어느 하나에 있어서, X^{210}은 G인, IL-7RαγC 리간드.

[1432] 양상 213. 양상 208 내지 211 중 어느 하나에 있어서, X^{210}은 S인, IL-7RαγC 리간드.

[1433] 양상 214. 양상 208 내지 213 중 어느 하나에 있어서, X^{217}은 R인, IL-7RαγC 리간드.

[1434] 양상 215. 양상 208 내지 213 중 어느 하나에 있어서, X^{217}은 R이고, X^{218}은 Q이며, X^{219}는 M인, IL-7RαγC 리간드.

[1435] 양상 216. 양상 208 내지 213 중 어느 하나에 있어서, X^{217}은 G이고, X^{218}은 K이며, X^{219}는 H인, IL-7RαγC 리간드.

[1436] 양상 217. 양상 208 내지 216 중 어느 하나에 있어서, X^{400}은 -GGGGSGG- (서열번호 9404)인, IL-7RαγC 리간드.

[1437] 양상 218. 양상 208 내지 217 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-7Rα 리간드는 N-말단 및/또는 C-말단 상에 1 내지 5개의 측접하는 글리신을 포함하는, IL-7RαγC 리간드.

[1438] 양상 219. 양상 208 내지 217 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열을 포함하는, IL-7RαγC 리간드.

[1439] 양상 220. 양상 208 내지 217 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나로

부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함하되, 상기 아미노산 서열은 독립적으로 N-말단 상에, C-말단 상에 또는 N-말단과 C-말단 둘 다에 1 내지 4개의 글리신을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1440] 양상 221. 양상 208 내지 217 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나의 절단된 아미노산 서열을 포함할 수 있되, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1441] 양상 222. 양상 208 내지 217 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 서열번호 2125 내지 2132 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과의 아미노산 서열 또는 절단된 아미노산 서열 유사성을 포함하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1442] 양상 223. 양상 208 내지 222 중 어느 하나에 있어서, 상기 리간드는 파지 ELISA 경쟁 분석을 이용하여 결정한 바와 같이 hIL-7Rα 서브유닛에 10μM 미만의 IC_{50}로 결합하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1443] 양상 224. 양상 208 내지 223 중 어느 하나에 있어서, IL-7이 결합하는 IL-7Rα 서브유닛 상의 결합 부위와 상이한 IL-7Rα 서브유닛 상의 독특한 결합 부위에 결합하는, IL-7Rαγc 리간드.

[1444] 실시예

[1445] 다음의 실시예는 IL-7Rαγc 리간드를 합성하는 방법, IL-7Rαγc 작제물을 합성하는 방법 및 본 개시내용 및 실험 결과에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 리간드 작제물의 활성을 결정하는 방법을 상세하게 기재한다. 다음의 실시예는 또한 본 개시내용에 의해 제공된 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 작제물의 특성을 결정하는 방법을 상세하게 기재한다. 물질과 방법 둘 다에 대해 다수의 변형이 본 발명의 범주로부터 벗어나는 일 없이 실행될 수 있다는 것은 당업자에게 분명할 것이다.

[1446] 실시예에서, IL-7Rα 서브유닛은 인간 IL-7Rα(CD127 단백질, Fc 태그)(21-236), 수탁번호 P16871-1을 지칭하고, ACRObiosystems, Inc., 제품 번호 ILB-H5258로부터 얻었다.

[1447] Rγc 서브유닛은 인간 Rγc(CD132 단백질, Fc 태그)(23-254), 수탁번호 AAH14972를 지칭하고, ACRObiosystems, Inc., 제품 번호 ILG-H5256으로부터 얻었다.

[1448] 실시예 1

[1449] IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드의 화학적 합성

[1450] 2-클로로트라이틸 수지(1g, 1.5mmol/g, Anaspec제)를 DMF(2×)로 세척하고, 이어서, 50㎖ DMF에서 10분 동안 염색하였다. 팽창된 수지를 DMF 중에 0.5M로 용해시킨 5 eq.의 아미노산 및 5 eq.의 HATU로부터 제조한 Fmoc-글리신의 활성화 용액으로 처리한 후에, 10 eq.의 DIEA를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 25℃에서 부드럽게 교반하였다. 수지를 세척하고(DMF, THF, DCM 및 MeOH) 건조시켜, Fmoc-보호된 수지를 수득하였다. 이어서, DMF 중 30% 피페리딘과 함께 수지를 20분 동안 부드럽게 진탕시킨 후, 세척하고(DMF, THF, DCM 및 MeOH), 건조시킴으로써 Fmoc 기를 제거하였다. 이어서, 수지를 HATU 활성화와 Fmoc-아미노산 결합 및 피페리딘에 의한 Fmoc 제거의 반복된 주기를 실시하여 목적하는 아미노산 서열을 구성하였다. 예를 들어, 서열에 4개의 시스테인 잔기가 있다는 것을 제외하고, 표준 95% TFA-불안정 아미노산 측쇄 보호기를 사용하였다. 4개의 시스테인을 갖는 화합물을 이용하여, 수지에 근위인 2개의 시스테인 잔기에 대해, Trt 보호를 사용하였고, 수지에 원위인 2개의 시스테인 잔기에 대해, Acm 보호를 사용하였다. 이량체 서열의 최종 아미노산으로부터의 Fmoc 제거 후에, 일부 경우에 말단의 아민기를 아세트산 무수물(10 eq.) 및 DMF 중 DIEA (20 eq.)로 20분 동안 아실화한 후에, 상기 기재한 바와 같이 세척하였다.

[1451] 완료된 펩타이드를 TFA(95 vol%), 물(2.5 vol%) 및 트라이아이소프로필실란(2.5 vol%) 용액 중에서 3시간 동안 25℃에서 현탁액에 의해 수지로부터 절단시켰다. TFA 용액을 5℃까지 냉각시키고, Et_2O에 부어서 펩타이드를 침전시켰다. 여과 및 감압 하에 건조시켜 목적하는 펩타이드를 제공하였다. C18 칼럼에 의한 분취 HPLC를 통한 정제로 환원 상태의 2개의 C-말단의 티올기를 갖는 순수한 펩타이드를 얻었다. 이 펩타이드를 20% DMSO/물(1mg 건조 중량 펩타이드/㎖) 중에 용해시키고, 25℃에서 36시간 동안 방치하고, 이어서, 역상 HPLC에 의해 정제하여 이황화 브리지에 의해 연결된 2개의 C-말단 티올을 갖는 펩타이드를 제공하였다. 4개의 시스테인을 함유하는 화합물에서, 이어서, 25㎖의 50% 아세트산/H_2O 및 2.5 m의 1M HCl 중 0.1mmol의 펩타이드를 용해시키고 5㎖의 0.1M

아이오딘(빙초산 중; 5 eq.)을 질소 분위기 하에 교반하면서 적가함으로써 2개의 N-말단의 Acm-보호된 시스테인 잔사를 탈보호하였다. 탈보호/산화 반응을 빈번하게 모니터링(분석 HPLC)하면서 2시간 동안 25℃에서 진행시켜 완전한 반응을 보장하였다. 빙랭 다이에틸 에터(9 용적 eq.)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 용액을 드라이 아이스(3분) 상에서 냉각시키고, 에터 용액을 조심해서 디캔팅하고, 얻어진 밝은 황색 고체를 분취 역상 HPLC(95%)에 의해 정제하여 IL-7Rα 및 Rγc 리간드를 갖는 최종 펩타이드 이량체를 수득하였다.

[1452] 실시예 2

[1453] 클릭 화학을 이용하는 IL-7Rαγc 리간드의 합성

[1454] IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드의 펩타이드 서열을 실시예 1에 기재하는 바와 같이 표준 고체상 합성 조건 및 Fmoc-protected 아미노산을 이용하여 별개로 합성하였다.

[1455] Rink 아마이드-MBHA 수지(1g, 1.5mmol/g, Anaspec)를 DMF(2×)로 세척하고, 이어서, 50mℓ DMF에서 10분 동안 염색하였다. 팽창된 수지의 별개의 부분을 DMF 중에 0.5M로 용해시킨 5 eq.의 아미노산 및 5 eq.의 HATU로부터 제조한 Fmoc-프로파길 글리신(IL-7Rα 리간드) 또는 2-(Fmoc-NH)-5-아지도-펜탄산 (Rγc 리간드)의 활성화 용액으로 처리한 후에, 10 eq.의 DIEA를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 25℃에서 부드럽게 교반하였다. 수지를 세척하고(DMF, THF, DCM 및 MeOH) 건조시켜, Fmoc-보호된 수지를 수득하였다. 이어서, DMF 중 30% 피페리딘에서 20분 동안 수지를 부드럽게 진탕시킨 후, 세척하고(DMF, THF, DCM 및 MeOH), 건조시킴으로써 Fmoc 기를 제거하였다. 이어서, 수지를 HATU 활성화와 Fmoc-아미노산 결합 및 피페리딘에 의한 Fmoc 제거의 반복된 주기를 실시하여 목적하는 Rγc 리간드 아미노산 서열 및 목적하는 IL-7Rα 리간드 아미노산 서열을 제공하였다. 표준 95% TFA-불안정 아미노산 측쇄 보호기를 모든 잔기에 대해 사용하였다. 각각의 리간드 서열의 최종 아미노산으로부터의 Fmoc 제거 후에, 말단 아민기를 20분 동안 DMF 중 아세트산 무수물(10 eq.) 및 DIEA (20 eq.)로 아세틸화하였다.

[1456] 각각의 완료된 리간드를 TFA(95%), 물(2.5%) 및 트라이아이소프로필실란(2.5%) 용액 중에서 3시간 동안 25℃에서 현탁액에 의해 수지로부터 절단시켰다. TFA 용액을 5℃까지 냉각시키고, Et2O에 부어서 펩타이드를 침전시켰다. 여과 및 감압 하에 건조시켜 목적하는 리간드를 제공하였다. C18 칼럼에 의한 분취 HPLC를 통한 정제로 환원 상태의 2개의 티올기를 갖는 순수한 펩타이드를 얻었다. 리간드를 20% DMSO/물(1mg 건조 중량 펩타이드/mℓ) 중에 별개로 용해시키고, 25℃에서 36시간 동안 방치시키고, 이어서, 역상 HPLC에 의해 정제하여 분자간 이황화 브리지를 통해 연결된 2개의 티올을 갖는 IL-7Rα 및 Rγc 리간드를 제공하였다.

[1457] 1:1 H_2O/tBuOH 중에 리간드를 용해시킴으로써 정제된 알카인-함유 IL-7Rα 리간드의 2/10(0.2)mℓ의 2.0mM 용액을 제조하였다. 유사하게, 정제된 아자이드-함유 리간드의 0.2mℓ의 2.4mM 용액을 동일한 용매를 이용하여 제조하였다. 두 리간드 용액을 H_2O 중 100mM $CuSO_4$의 0.1mℓ, 3:1 DMSO/tBuOH 중 250mM의 Cu(I) 킬레이트제, 예컨대, DIEPA, 피리딘 또는 THPTA(트리스(3-하이드록시프로필트라이아졸릴메틸)아민)의 0.1mℓ, H_2O 중 0.5M 아스코르브산의 0.1mℓ, 및 3:2 tBuOH/H_2O의 0.3mℓ과 함께 합하고, 반응을 혐기성 조건 하에 45℃에서 진행시켰다. 반응 진행을 LC/MS에 의해 빈번하게 모니터링하였고, 추가적인 아자이드-함유 리간드 및 $CuSO_4$를 첨가하여 반응이 완료되도록 유도하였다. 최대량의 알카인이 소모된 후에(대략 3시간), 대략 8mℓ의 1:1 H_2O/ACN을 첨가함으로써 반응을 중단시키고, 분취-규모 C18 HPLC 칼럼을 이용하여 펩타이드 이량체를 정제하였다(95%).

[1458] IL-7Rα 리간드 및 Rγc 리간드를 포함하는 합성 이형이량체의 구조를 도 13A 및 도 13B에 나타낸다. IL-7Rα 및 Rγc 리간드 말단의 구조 및 이형이량체에 대한 링커의 구조를 표 1 내지 표 3에 나타낸다. 링커, 알킨일 말단기 및 아자이드 말단기의 구조에 대해 표 1 내지 표 3을 참조한다. 서열번호는 측접하는 아미노산이 없는 아미노산 서열을 지칭한다.

[1459] 실시예 3

[1460] 상이한 리간드 부착 배향을 갖는 IL-7Rαγc 리간드가 있는 TF-1-7α 세포에서의 STAT5 인산화

[1461] TF-1-7α 세포에서 STAT5 인산화의 유도에 대해 IL-7Rαγc 리간드를 평가하였다. TF-1-7α 세포는 공통 γc 수용체(Rγc)를 자연적으로 발현시키지만 IL-7Rα는 발현시키지 않는 성장인자-의존적 인간 적백혈병 세포주 TF-1(ATCC#CRL-2003)로부터 유래되었다. 세포를 인간 전장 IL-7Rα에 의한 형질감염에 의해 IL-7 반응성이 되도록 조작하였다. 보다 고수준의 IL-7Rα를 발현시키는 세포주를 IL-7에서 성장에 의해 선택하였고, IL-7Rα와 Rγc 서브유닛 발현 수준을 둘 다 qPCR 분석에 의해 확인하였다.

[1462] STAT5 인산화의 유도를 위해 화합물을 시험하기 위해, TF-1-7α 세포를 T75 플라스크에서 기아 배지(RPMI 1640 + 2.5 g/ℓ 글루코스 + 5% FBS + 2mM L-글루타민 + 1mM NaPyr + 10mM HEPES(GM-CSF 또는 rhIL-7 보충물 없음)) 중 5×10^5개의 세포/mℓ로 밤새 기아 상태로 만들었다. 다음 날, 세포를 2×10^5개의 세포/웰로 96-웰 V-바닥 플레이트에 플레이팅하였다. 기아 배지에서 IL-7Rα/Rγc 리간드 또는 IL-7의 3배 연속 희석물을 세포에 첨가하고, 30분 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. 10X 세포 용해 완충제(Cell Signaling Technology #9803) 및 1× HALT 포스파타제 및 프로테아제 저해제 칵테일(Thermo Fisher #78442)의 혼합물을 웰에 직접 첨가함으로써 세포 추출물을 제조하였다. 플레이트를 25℃에서 5분 동안 교반하여 즉시 사용을 위한 세포 추출물을 제조하거나 -80℃에서 보관하였다. PathScan® Phospho-Stat5(Tyr694) 샌드위치 ELISA 키트(Cell Signaling Technology #7113)를 이용하여 pSTAT5의 검출을 수행하였다. 세포 추출물을 마우스 항-포스포-STAT5 항체로 사전 코팅하고 4℃에서 밤새 인큐베이션시킨 마이크로웰에 첨가하였다. 이어서, 웰을 PBS로 세척하고, 토끼 항-STAT5 검출 항체를 첨가하고 1시간 동안 37℃에서 인큐베이션시킴으로써 결합된 포스포-STAT5(Tyr694)를 검출하였다. PBS로 웰을 세척하고, 항-토끼 IgG HRP-연결 항체를 각 웰에 첨가하였다. 최종 세척 후에, TMB 기질 용액을 첨가하여 각 웰에서의 HRP의 양을 측정하였다. 마이크로플레이트 판독기에서 450에서의 흡광도를 판독하였다. 생성된 신호는 각 세포 추출물에서 인산화된 STAT5의 양에 비례한다.

[1463] 결과를 도 2에 제시한다. 도 2에서 평가하는 IL-7Rαγc 리간드의 구조를 도 13A 내지 도 13B에서 제공한다.

[1464] 실시예 4

[1465] IL-7Rαγc 리간드를 혼입하는 재조합 융합 단백질

[1466] 전장 인간 IgG에 연결되거나, 또는 중쇄의 CH2 및 CH3 도메인 및 인간 IgG2의 힌지 영역으로 이루어진 Fc-단편에 연결된 IL-7Rαγc 리간드를 발현시키도록 포유류 발현 벡터를 작제하였다. 각 벡터는 배양 배지 내로 융합 단백질의 분비를 위해 강한 구성적 프로모터(CMV 또는 hEF1-HTLV) 및 IL-2 신호 펩타이드 서열을 포함하였다. 펩타이드 리간드가 면역글로불린 단백질의 N- 또는 C-말단에 융합되고 IL-7Rαγc 리간드와 IgG 사이에 다양한 길이의 작제물 링커를 혼입하는 것을 가능하게 하도록 벡터를 설계하였다. 폴리에틸렌이민 시약 PEI MAX(Polysciences, Inc.)를 이용하여 세포에 플라스미드 DNA를 형질감염시킴으로써 293 인간 배아 신장 세포(FreeStyle® 293-F)에서 융합 단백질을 일시적으로 발현시켰다. 125 rpm에서 회전하는 오비탈 진탕기 상에서 37℃ 습윤화된 CO_2 인큐베이터 내 진탕 플라스크에서 FreeStyle® 293 발현 배지(ThermoFisher)에서 형질감염 세포를 성장시켰다. 원심분리에 의해 형질감염 후 96시간에 배양물을 채취하고, 분비된 융합 단백질을 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 이용하여 상청액으로부터 정제하였다.

[1467] 단백질 A 아가로스 수지를 배양물 상청액과 혼합하고, 실온에서 몇 시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 수지를 PBS로 3회 세척하고, 결합된 IgG IL-7Rα/Rγc 리간드 융합체를 0.1M 글리신 완충제(pH 2.8)으로 용리시켰다. 1M Tris 완충제로 용출액을 중화시키고, NanoDrop® 분광광도계를 이용하여 280㎚에서 흡광도를 측정함으로써 정량화하였다. 단백질의 1차 서열로부터 유래된 계산된 흡광 계수를 이용하여 단백질 농도를 결정하였다. 생체분석에서 융합 단백질의 활성을 측정하기 전에 고분자량 불순물을 제거하기 위해 크기 배제 크로마토그래피를 사용하였다.

[1468] 실험예에서 사용한 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질의 아미노산 서열을 도 14A 내지 도 14D 및 도 17A 내지 도 17D에 제공한다. hIgG2 Fc-단편은 IgG2 중쇄 및 힌지 영역의 CH2 및 CH3 도메인으로 이루어진 Fc 영역을 지칭한다. 유해한 이황화 브리지를 방지하기 위해 힌지 영역의 제1 및 제2 시스테인을 세린으로 대체하였다. 융합체 안정성을 위해 Fc 영역의 마지막 아미노산(라이신)을 알라닌으로 대체하였다. IgG2 Fc-융합 작제물의 N-말단은 Ala-Pro-Leu(InvivoGen 벡터로부터 유래)을 포함할 수 있다.

[1469] 실시예 5

[1470] IL-7Rαγc 리간드에 의한 TF-1 7α 세포 및 인간/사이노몰거스 원숭이 PBMC에서의 STAT5 인산화

[1471] 합성 펩타이드 이형이량체 및 Fc-융합 단백질을 포함하는 IL-7Rαγc 리간드의 작용제 활성을 TF-1 7Rα 세포 및 1차 인간 및 사이노몰거스 원숭이 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서의 STAT5 인산화 분석에서 평가하였다. 화합물을 세포와 함께 인큐베이션시키고, STAT5 인산화를 실시예 3에 기재한 방법을 이용하여 농도의 함수로서 측정하였다. TF-1 7Rα 세포에서 STAT5 인산화 분석으로부터의 결과를 도 3, 도 18 및 도 22에 제시한다. 인간 PBMC에서 STAT5 인산화 분석으로부터의 결과를 도 4에 나타내고, 사이노몰거스 원숭이 PBMC에 대해 도 19에 나타낸다.

[1472] 도 3, 도 4, 도 18, 도 19 및 도 22에서 평가한 IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 융합 작제물의 구조를 도 13, 도 14, 도 17 및 표 4에 제공한다.

[1473] 실시예 6

[1474] IL-7Rαγc 리간드를 갖는 인간 PBMC로부터의 CD4+ 및 CD8+ 세포의 증식

[1475] 인간 PBMC를 밀도 구배 원심분리(Lymphoprep®, Stemcell Technologies #07811)에 의해 버피코트로부터 단리시키고, T75 플라스크에서 3×10^6개의 세포/㎖로 T-세포 배지(CTS OpTmizer®, ThermoFisher #A1048501)에서 밤새 배양시켰다. 다음 날, 세포를 신선한 배지에서 재현탁시키고, 96-웰 세포 배양물 플레이트에서 5×10^5개의 세포/웰로 플레이팅하였다. IL-7 또는 IL-7Rα 리간드의 3배 연속 희석물을 세포에 첨가하고, 4일 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. 처리 후에, 세포를 생존도 염료(Live/Dead® Fixable Aqua 세포 염색 키트, ThermoFisher #L34965)에서 30분 동안 37℃에서 인큐베이션시키고, 이후에 표면 항체 염색을 PBS + 2% FBS에서 30분 동안 얼음 상에서 수행하였다. 세포를 고정시키고, 고정/투과 완충제(eBioscience Foxp3/Transcription Staining Buffer Set, ThermoFisher #00-5523-00)로 30분 동안 얼음 상에서 투과시켰다. 세포내(Ki-67) 염색을 투과 완충제에서 30분 동안 얼음 상에서 수행하고, 처리한 세포를 FACS 분석 전에 PBS + 2% FBS에서 재현탁시켰다. CD4 및 CD8 T-세포 집단을 각각 CD3+ CD4+ CD8- 및 CD3+ CD8+ CD4-로서 확인하였다.

[1476] 세포 표면 및 세포내 염색을 위해 사용한 항체 접합체를 표 5에 나타낸다.

표 5

세포 표면 및 세포내 염색을 위해 사용한 항체 접합체.

[1477]

마커	CD159a	CD25	CD3	CD56	Ki-67	Live/Dead	CD4	CD8	Foxp3
형광	APC	AF780	AF488	PerCP-eFl710	BV421	Aqua	BV650	BUV737	PE
클론	Z199	CD25-4E3	SP34	CMSSB	B56	-	L200	SK1	206D
판매사	Beckman Coulter	Invitrogen	BD	Invitrogen	BD	Invitrogen	BD	BD	BioLegend
카탈로그 번호	A607797	47-0257-42	557705	46-0567-42	562899	L34957	563737	612754	320108

[1478] IL-7Rαγc 리간드 B(도 13A) 및 서열번호 1212를 갖는 hIgG2-Fc IL-7RRγc 리간드 융합 단백질(도 14A)은 CD8+CD4 및 CD4+CD8 T-세포에서 Ki-67 증식 분석을 이용하여 결정한 바와 같이 IL-7와 동등한 EC_{50}을 나타내었다. 결과를 도 5 및 도 6에 각각 제시한다. IL-7Rαγc 리간드 및 IL-7Rαγc 융합 작제물의 구조를 도 13A 내지 도 13B 및 도 14A 내지 도 14D에 제공한다.

[1479] 실시예 7

[1480] 펩타이드 절단

[1481] IL-7Rα 서브유닛에 대한 결합에 대해 서열번호 454를 갖는 IL-7Rα 리간드의 C-말단 및 N-말단 아미노산 절단의 영향을 연구하였다.

[1482] 실시예 1에 기재한 바와 같이 표준 고체상 합성 조건 및 Fmoc-보호된 아미노산을 이용하여 절단된 IL-7Rα 리간드 서열을 합성하였다. 일련의 펩타이드는 C-말단으로부터 생략된 Gly-Gly, Met-Gly-Gly, Gln-Met-Gly-Gly(서열번호 2087), 또는 Arg-Gln-Met-Gly-Gly(서열번호 2088) 및 서열번호 454를 갖는 IL-7Rα 리간드의 N-말단으로부터 생략된 Val, Val-His, Val-His-Arg 또는 -Val-His-Arg-Ile(서열번호 2089)로 합성하였다. 절단된 IL-7Rα 리간드의 아미노산 서열을 표 6에 나타낸다.

표 6

서열번호 407, 454 및 457 내지 495에 기반한 절단된 IL-7Rα 리간드.

서열번호 454	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M
서열번호 407	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 457	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q
서열번호 458	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R
서열번호 487	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L
서열번호 488	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W
서열번호 489	V H R I P W C T L D P G G L Q C A
서열번호 490	V H R I P W C T L D P G G L Q C
서열번호 407	V H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 491	H R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 492	R I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 493	I P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 494	P W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 495	W C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G
서열번호 496	C T L D P G G L Q C A W L R Q M G G

[1483]

[1484] 경쟁 결합 ELISA를 이용하여 IL-7Rα에 대한 합성 IL-7Rα 펩타이드 리간드의 결합을 평가하였다. 마이크로타이터 플레이트 웰을 1㎍/㎖에서 IL-7Rα-Fc(CD127 단백질, Fc 태그; ECD 21-236; ACRObiosystems, Inc, 카탈로그 #ILA-H5258); 적어도 1시간 동안 PBS 중 웰마다 50㎕로 코팅하였다. 플레이트를 세척 완충제(200㎕, 0.05% Tween®-20(Sigma)을 함유하는 PBS)로 1회 세척하였다. 웰을 차단 완충제(1% BSA를 함유하는 PBS(BSA 분획 V; VWR 카탈로그 #97061-416))로 1시간 동안 차단시켰다. 펩타이드의 연속 희석물을 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 최종 농도의 2배로, 분석 완충제(0.5% BSA 및 0.05% Tween®-20을 함유하는 PBS)에서 제조하였다. 서열번호 454을 갖는 참조 IL-7Rα 펩타이드 리간드의 말단 바이오틴일화된 형태를 사용하여 NeutrAvidin-HRP(NA-HRP; ThermoFisher #31030)(bnPeptide::NA-HRP로서 지칭되는 예비 복합체)와 예비 복합체를 생성하였다. 1.5㎕ 100 μM 바이오틴일화된 펩타이드, 2㎕ NA-HRP 및 11.5 PBS를 혼합함으로써 bnPeptide::NA-HRP 예비복합체를 제조하고, 4℃에서 적어도 45분 동안 인큐베이션시켰다. 웰을 차단한 후에, 플레이트를 플레이트 세척기로 세척하고, 펩타이드의 연속 희석물을 첨가하고(50㎕/웰), 플레이트를 플레이트 진탕기 상에서 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. bnPeptide:NA-HRP 예비복합체를 40nM로 희석시키고, 세척 없이, 50㎕를 각 분석 웰에 첨가하였다. 플레이트를 4℃로 복귀시키고, 45분 동안 인큐베이션시켰다. 플레이트 세척기 및 차가운 세척 완충제를 이용하여 플레이트를 세척하였다. 이어서, 오십(50)㎕의 TMB 한 가지 성분 HRP Microwell 기질(TMB; Surmodics 카탈로그 #TMBW-1000-01)을 각각의 웰에 첨가하고, 웰을 25℃에서 1 내지 10분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 오십(50)㎕의 용액(Surmodics 카탈로그 #LSTP-0100-0)을 첨가하고, 플레이트를 450㎚에서 판독하였다.

[1485] 결과를 도 7 및 도 8에 나타낸다.

[1486] 실시예 8

[1487] 알라닌 스캔

[1488] 일련의 펩타이드를 합성하였고, 여기서 2개의 시스테인 사이의 각 아미노산 잔기를 알라닌 잔기로 조직적으로 대체하였다(Ala-scan). 실시예 1에 기재한 바와 같이 표준 고체상 합성 조건 및 Fmoc-보호된 아미노산을 이용하여 펩타이드 서열을 합성하였다. 실시예 7에 기재한 바와 같은 경쟁 결합 분석을 이용하여 Ala-스캔 펩타이드와 IL-7Rα의 상호작용을 평가하였다.

[1489] 펩타이드 서열을 표 7에 제공하고, 결과를 표 8에 제시한다.

[1490] 펩타이드 서열(서열번호 1031 내지 1039)을 표 7에 제공하고, 결과를 표 8에 제시한다.

표 7

알라닌 스캔을 위한 아미노산 서열.

서열번호 1031	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
서열번호 1032	G	G	V	V	C	A	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
서열번호 1033	G	G	V	V	C	Q	A	W	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
서열번호 1034	G	G	V	V	C	Q	D	A	E	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
서열번호 1035	G	G	V	V	C	Q	D	W	A	G	V	E	L	C	W	Q	G	G
서열번호 1036	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	A	V	E	L	C	W	Q	G	G
서열번호 1037	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	G	A	E	L	C	W	Q	G	G
서열번호 1038	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	G	V	A	L	C	W	Q	G	G
서열번호 1039	G	G	V	V	C	Q	D	W	E	G	V	E	A	C	W	Q	G	G

[1491]

표 8

Rγc 서브유닛에 대한 결합.

Rγc 리간드	IC_{50} (nM)
서열번호 1031	< 50
서열번호 1032	< 100
서열번호 1033	< 50
서열번호 1034	< 2000
서열번호 1035	< 50
서열번호 1036	< 100
서열번호 1037	< 2000
서열번호 1038	< 50
서열번호 1039	< 5000

[1492]

[1493] 실시예 9

[1494] 상이한 IL-7Rα 리간드를 이용하는 결합 분석

[1495] 서열번호 454를 갖는 IL-7Rα 리간드 및 서열번호 402를 갖는 IL-7Rα 리간드의 IL-7Rα 결합 부위를 특성규명하기 위해 경쟁 결합 분석을 사용하였다. 경쟁 결합 ELISA를 실시예 7에 기재한다. 본 실시예에서, 서열번호 454 및 서열번호 402를 갖는 IL-7R 리간드의 C-말단의 바이오틴일화된 형태를 이용하여 bnPeptide::NA-HRP 예비복합체를 제조하였다.

[1496] 도 9(bnPeptide::NA-HRP 서열번호 454) 및 도 10(bnPeptide::NA-HRP 서열번호 402)에 제시한 결과는 시험한 IL-7Rα 리간드가 서로 경쟁하며, 따라서 IL7Rα 상의 동일한 작용 부위에 결합한다는 것을 나타낸다.

[1497] 실시예 10

[1498] CD-1 마우스에서의 IL-7Rαγc 리간드 작제물 PK 분석

[1499] IL-7Rαγc 리간드 작제물의 약물동태학 연구를 CD-1 수컷 마우스에서 수행하였다. IL-7Rαγc 리간드 작제물(FP14)을 각 마우스(n=10)에 1mg/kg의 단일 용량으로 정맥내 투여하였다. 0시간(투약 전), 화합물 투여 후 1, 2, 6, 24, 48, 72 및 96시간에 혈액 샘플을 혈청 분리기 바이알에 수집하였다. 샘플을 10,000×g에서 5분 동안 4℃에서 원심분리시킨 후, 혈청을 새로운 관에 옮겼다. 샘플을 냉동시키고, 시험 전에 -80℃에서 저장하였다.

[1500] TF-1 7Rα STAT5 인산화 생분석을 혈청 샘플 각각에 존재하는 양(FP14)을 정량화하는 데 사용하였다. 기아 배지에서 각 혈청 샘플 또는 화합물 참조 표준의 3배 연속 희석물을 세포에 첨가하였고, 세포와 함께 30분 동안 인큐베이션시켰다. 세포 추출물을 준비하고, 인산화된 STAT5의 양을 실시예 3에 기재한 바와 같이 결정하였다. 참조 표준으로부터 생성된 표준 곡선을 이용하여 각 혈청 샘플에서 (FP14) 농도를 계산하였다.

[1501] 결과를 도 11에 제시한다.

[1502] 실시예 11

[1503] IL-7Rαγc 리간드 펩브롤리주맙 융합 단백질

[1504] IL-7Rαγc 리간드를 실시예 4에 기재된 바와 같은 PD-1(펩브롤리주맙(FP8)(서열번호 1219))을 표적화하는 치료적 관문 저해제 항체 중쇄의 C-말단에 융합시켰다. 작제물을 전체 IgG IL-7Rα/Rγc 리간드 융합 단백질를 생성하기 위해 HEK-293F 세포에서 대응하는 경쇄 작제물(서열번호 1218)과 함께 일시적으로 공동 발현시켰다.

[1505] 실시예 3에 기재한 방법을 이용하여 TF-1 7Rα 세포에 의한 STAT5 인산화 분석에서 펩브롤리주맙 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질의 작용제 활성을 측정하였다. 결과를 도 12에 나타낸다. 펩브롤리주맙 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질의 구조를 도 14B에 제공한다. IL-7Rαγc 융합 단백질의 구조를 도 14B에 나타낸다.

[1506] 실시예 12

[1507] 독특한 IL-7Rα 결합 부위

[1508] IL-7Rα 서브유닛 상의 IL-7Rα 리간드에 대한 결합 부위를 특성규명하기 위해 경쟁적 결합 분석을 수행하였다.

[1509] 특정 IL-7Rα 리간드 패밀리로부터의 펩타이드를 나타내는 대표적인 파지 클론을 마이크로타이터 웰에 고정시킨 IL-7Rα 서브유닛의 세포외 도메인(ECD)에 결합시켰다. 파지-디스플레이 펩타이드 및 시험 펩타이드가 IL-7Rα 서브유닛 상의 동일 부위와 경쟁하는지의 여부를 결정하기 위해 합성 시험 펩타이드의 존재 및 부재 하에 파지 결합을 수행하였다. 상이한 IL-7Rα 리간드 패밀리로부터의 IL-7Rα 리간드를 나타낼 뿐만 아니라 양성 및 음성 대조군 펩타이드를 제공하기 위해 합성 시험 펩타이드를 선택하였다.

[1510] 평가한 해당 패밀리 내에서 IL-7Rα 리간드 패밀리 및 특이적 IL-7Rα 리간드를 표 9에 제공한다.

표 9

IL-7Rα 리간드 패밀리 및 특이적 IL-7Rα 리간드.

[1511]

IL-7Rα 리간드 패밀리	특이적 IL-7Rα 서열번호	펩타이드 서열																		
1	146	Q	C	V	H	W	D	L	D	T	L	F	G	C	I	R	E	Q	L	E	L
1	5	Q	C	I	H	W	D	I	E	T	L	L	S	C	V						
2	313	G	G	V	P	W	C	T	L	D	P	G	S	L	Q	C	A	W	F		
3A	43	V	Y	C	A	E	I	G	E	Y	R	V	C	R	Q						
3B	104	Y	M	A	C	S	S	G	L	S	L	C	R	L	S						
N/A	965	V	V	C	Q	D	W	E	G	V	E	L	C	W	Q						

[1512] IL-7Rα 리간드는 hIL-7Rα 서브유닛에 대해 10μM 미만의 결합 친화도(IC_{50}) 및 Rγc 서브유닛과 같은 관련없는 사이토카인 수용체에 대해 100μM 초과의 결합 친화도(IC_{50})를 가질 수 있다.

[1513] 파지 외피 단백질(항-파지 항체 HRP 접합체)에 대해 항체를 이용하여 고정된 IL-7Rα ECD에 대한 파지 결합을 검출한 후에, TMB 기질 용액을 첨가하고, 마이크로타이터 플레이트 판독기에서의 흡광도를 측정함으로써 정량화하였다.

[1514] 합성 펩타이드가 IL-7Rα 서브유닛에 대한 결합에 대해 파지 디스플레이된 펩타이드와 경쟁하는지를 결정하기

위해 시험 펩타이드의 존재 및 부재 하에 각 파지 결합에 대한 ELISA 신호를 비교하였다. 경쟁적 결합(즉, 교차 저해)을 나타내는 펩타이드 쌍은 IL-7 수용체 상의 동일한 작용 부위에 결합하는 것으로 간주하였다. 결과를 표 10에 제시한다.

표 10

IL-7Rα 리간드의 서열 패밀리 중 IL-7Rα 서브유닛에 대해 IL-7Rα에 대한 경쟁.

		파지 클론 서열번호				
	IL-7Rα 리간드 서열번호	5	313	43	104	965
IL-7Rα 리간드 서열번호	IL-7Rα 리간드 패밀리	1	2	3A	3B	N/A
146	1	+[1]	+	+	+	0[2]
5	1	+	+	+	+	–[3]
313	2	+	+	+	+	–
43	3A	+	+	+	+	–
104	3B	+	+	+	+	–
965[4]	N/A	0	0	0	0	0

[1] IL-7Rα 리간드는 파지 결합과 경쟁함.
[2] IL-7Rα 리간드는 파지 결합과 경쟁하지 않음.
[3] 시험하지 않음.
[4] 음성 대조군.

[1515]

[1516] IL-7Rα 리간드는 IL-7Rα 서브유닛의 결합 부위에 대해 IL-7과 경쟁적으로 결합하지 않았다.

[1517] 표 10은 리간드 패밀리 1, 2, 3A 및 3B를 나타내는 IL-7Rα 리간드가 이들 자체가 hIL-7Rα 서브유닛에 대한 결합에 대해 경쟁하고, 따라서 hIL-7Rα 서브유닛 상의 동일 부위에서 또는 근처에서 결합한다는 것을 나타낸다.

[1518] 실시예 13

[1519] 독특한 Rγc 결합 부위

[1520] Rγc 리간드에 대한 그리고 IL-7Rαγc 리간드에 대한 IL-2Rγc 결합 부위를 특성규명하기 위해 경쟁적 결합 분석을 수행하였다.

[1521] Rγc 리간드에 대해, IL-2Rγc 리간드 패밀리로부터의 펩타이드를 나타내는 대표적인 파지 클론을 마이크로타이터 웰에 고정시킨 Rγc 서브유닛의 세포외 도메인(ECD)에 결합시켰다. 파지 펩타이드 및 시험 펩타이드가 Rγc 상의 동일 부위에 대한 결합을 위해 경쟁하는지의 여부를 결정하기 위해 합성 시험 펩타이드의 존재 및 부재 하에 파지 결합을 수행하였다. Rγc 리간드 패밀리로부터의 펩타이드뿐만 아니라 양성 및 음성 대조군 펩타이드를 나타내기 위해 합성 시험 펩타이드를 선택하였다.

[1522] Rγc 리간드에 대한 결합을 평가하기 위해 유사한 연구를 수행하였다. 평가한 Rγc 리간드 패밀리 서열 및 특이적 Rγc 리간드를 표 11에 제공한다.

표 11

Rγc 리간드 패밀리 및 리간드.

Rγc 리간드 패밀리	특이적 Rγc 서열번호	펩타이드 서열													
1A	198	K	V	C	E	M	W	G	G	V	L	L	C	W	N	
1A	202	R	T	C	T	E	W	E	N	V	V	L	C	W	V	
1B	224	D	C	S	M	W	E	G	V	E	L	C	W			
2	236	M	C	W	L	E	W	G	E	W	V	G	S	C	L	
3	248[1]	D	L	S	D	L	S	T	F	W	L	S	Q			
4	266	C	P	S	M	L	Q	G	P	E	R	T	W	V	C	
5	930	S	L	L	K	C	Y	N	A	S	T	C	A	S	V	F
IL-2Rβ 리간드	58	Y	D	C	R	I	A	Q	V	G	E	L	C	D	L	

[1] 아미노산 서열번호 248을 갖는 변형된 리간드.

[1523]

[1524] Rγc 리간드는 Rγc 서브유닛에 대해 10μM 미만의 결합 친화도(IC_{50}) 및 IL-2Rβ 서브유닛에 대해 100μM 초과의 결합 친화도(IC_{50})를 갖는다.

[1525] 파지 외피 단백질(항-파지 항체 HRP 접합체)에 대해 항체를 이용하여 고정된 Rγc ECD에 대한 파지 결합을 검출한 후에, TMB 기질 용액을 첨가하고, 마이크로타이터 플레이트 판독기에서의 흡광도를 측정함으로써 정량화하였다.

[1526] 합성 펩타이드가 Rγc 서브유닛에 대한 결합에 대해 파지 펩타이드와 경쟁하는지를 결정하기 위해 시험 펩타이드의 존재 및 부재 하에 각 파지 결합에 대한 ELISA 신호를 비교하였다. 경쟁적 결합(즉, 교차 저해)을 나타내는 펩타이드 쌍은 IL-7R 상의 동일한 작용 부위에 결합하는 것으로 간주하였다.

[1527] 경쟁적 결합 분석의 결과를 표 12에 제시한다.

표 12

Rγc 서브유닛에 대한 Rγc 리간드의 결합.

		파지 클론					
	Rγc 리간드 서열번호	198	224	236	248	266	930
Rγc 리간드 서열번호	Rγc 패밀리	1A	1B	2	3	4	5
202	1A	+[1]	+	+	+	+	–
224	1B	+	+	+	+	+	–
236	2	+	+	+	+	+	–
248	3	+	+	+	+	+	–
930	5	–[2]	–	–	–	–	+
58	IL-2Rβ 리간드	–	–	–	–	–	–

[1] Rγc 리간드는 파지 결합과 경쟁함.
[2] Rγc 리간드는 파지 결합과 경쟁하지 않음.

[1528]

[1529] 실시예 14

[1530] IL-7Rα γc 리간드의 경쟁적 결합

[1531] 서열번호 420 내지 434 또는 454를 포함하는 IL-7Rα 리간드 및 서열번호 2012를 갖는 IL-7Rα γc 리간드의 IL-

7Rα 결합 부위를 특성규명하기 위해 경쟁적 결합 분석을 사용하였다. 카복실 말단 상에 2개의 글리신(-GG-)을 갖는 아미노산 서열을 갖는 펩타이드를 포함하는 서열번호 420 내지 434 또는 454를 포함하는 IL-7Rα 리간드.

[1532] 경쟁 결합 ELISA를 실시예 7에 기재한다. 본 실시예에서, IL-7R 리간드 C-말단의 바이오틴일화된 형태를 이용하여 bn407::NA-HRP 예비복합체를 생성하였다.

[1533] 각 리간드에 대한 IC_{50}(M) 값을 표 13에 제시한다.

표 13

경쟁적 결합 분석.

IL-7Rα 리간드	경쟁적 결합 ELISA bn407:NA-HRP (10 nMf) IC_{50} M
서열번호 420	7.05E-7
서열번호 421	7.58E-6
서열번호 422	9.03E-7
서열번호 423	6.64E-7
서열번호 424	1.52E-6
서열번호 425	1.85E-6
서열번호 426	3.78E-7
서열번호 427	4.11E-7
서열번호 428	4.90E-7
서열번호 429	4.66E-7
서열번호 430	6.82E-7
서열번호 431	5.21E-7
서열번호 432	9.42E-7
서열번호 433	1.07E-6
서열번호 434	6.02E-7
서열번호 454	3.82E-7
서열번호 2012	4.67E-7

[1534]

[1535] 실시예 15

[1536] IL-7Rαγc 리간드의 TF-1-7α pSTAT5 인산화 및 경쟁적 결합

[1537] 실시예 2에 기재한 바와 같은 클릭 화학을 이용하여 IL-7Rαγc 리간드 H-O를 합성하였다. IL-7Rαγc 리간드 H-O의 구조를 도 13B에 나타낸다.

[1538] 서열번호 2064 내지 2073을 갖는 IL-7Rαγc 리간드를 실시예 1 및 2에 기재한 바와 같이 합성하였다. IL-7Rαγc 리간드의 구조를 표 14에 나타낸다.

표 14

IL-7Rαγc 리간드.

서열번호 2064	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2065	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2066	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2067	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2068	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2069	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQPPA
서열번호 2070	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
서열번호 2071	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
서열번호 2072	GWGIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
서열번호 2073	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQM(PA)8GVVCQDWEGVELCWQGG

[1539]

[1540] 실시예 5 및 7에 기재한 바와 같이 각각 STAT5 인산화 및 경쟁적 결합 분석을 수행하였다. 결과를 표 15에 제시한다.

표 15

STAT5 인산화 및 경쟁적 결합 분석 결과.

작제물 번호:	TF-1Rα pSTAT5 ELISA EC50 (M)	경쟁적 결합 ELISA	
		IL-7Rα	Rγc
H	6.7E-8	2.0E-7	3.6E-9
I	>2.0E-6	1.7E-6	2.1E-8
J	2.3E-7	5.2E-8	2.9E-9
K	>2.0E-6	1.7E-6	2.1E-8
L	1.3E-8	1.8E-7	5.6E-9
M	2.7E-8	2.7E-7	2.0E-9
N	4.6E-8	3.2E-7	8.7E-9
O	2.7E-8	1.6E-7	1.5E-8
서열번호 2064	1.5E-9	2.6E-7	7.9E-8
서열번호 2065	1.2E-8	6.6E-7	8.5E-8
서열번호 2066	5.3E-8	7.5E-7	7.6E-8
서열번호 2067	8.9E-8	8.8E-7	1.4E-7
서열번호 2068	2.0E-8	7.1E-7	1.1E-7
서열번호 2069	4.3E-8	5.8E-7	9.5E-8
서열번호 2070	1.2E-8	5.4E-7	1.8E-8
서열번호 2071	1.3E-8	3.9E-7	1.5E-8
서열번호 2072	1.5E-8	6.3E-7	2.3E-8
서열번호 2073	8.7E-8	[1] –	–

[1] 측정되지 않음.

[1541]

[1542] 실시예 16

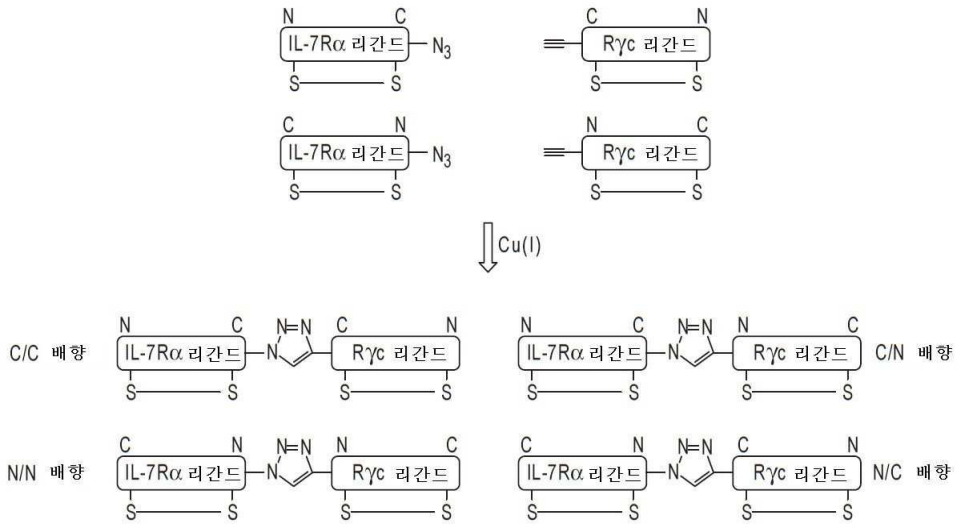
[1543] 수용체 서브유닛에 대한 IL-7Rαγc 리간드의 경쟁 결합

[1544] IL-7Rα 및 Rγc 서브유닛에 대한 IL-7Rαγc 리간드의 친화도를 측정하기 위해 경쟁적 결합 분석을 수행하였다. 서열번호 2012를 갖는 IL-7Rαγc-Fc 작제물 FP14 및 FP66-FP69 및 IL-7Rαγc 리간드를 이 분석에서 평가하였다. 경쟁 결합 ELISA를 실시예 7에 기재한다. 각 합성 펩탕드의 C-말단 바이오틴일화된 형태를 이용하여 bn407::NA-HRP 예비복합체(IL7Rα 리간드) 또는 bn1040::NA-HRP(-GGVVCQDWEGVELCWQGGR-; 서열번호 1040) 예비복합체(Rγc 리간드)로 이루어진 수용체 서브유닛 리간드를 생성하였다. 경쟁 ELISA 분석 결과를 도 20(IL7Rα 리간드) 및 도 21(Rγc 리간드)에 나타낸다.

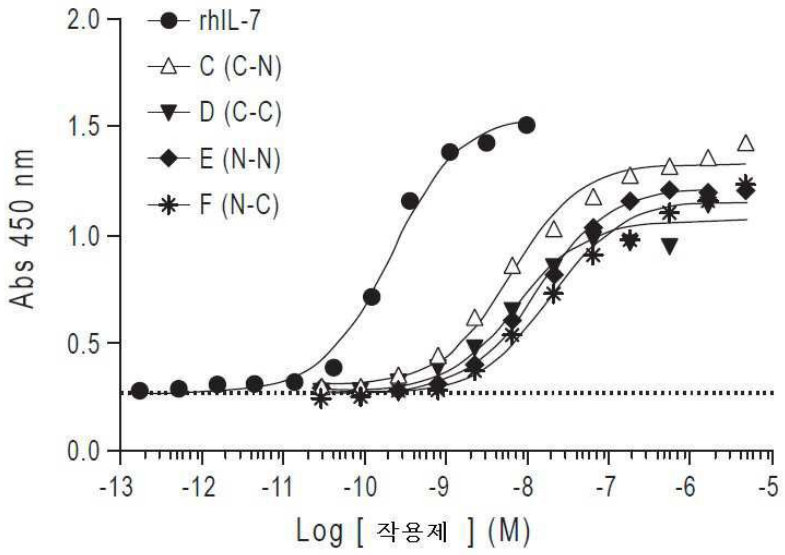
[1545] 최종적으로, 본 명세서에 개시된 실시형태를 실행하는 대안의 방법이 있다는 것을 주목하여야 한다. 따라서, 본 개시내용은 예시적인 것으로 간주하여야 하며, 제한적이 아니고, 청구범위는 본 명세서에 주어진 상세한 설명으로 제한되어야 하지만, 이의 범주 및 균등물 내에서 변형될 수 있다.

도면

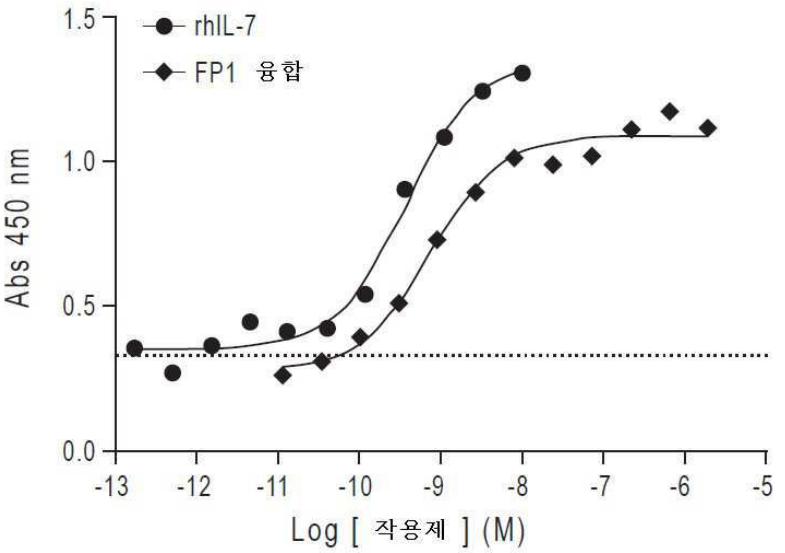
도면1



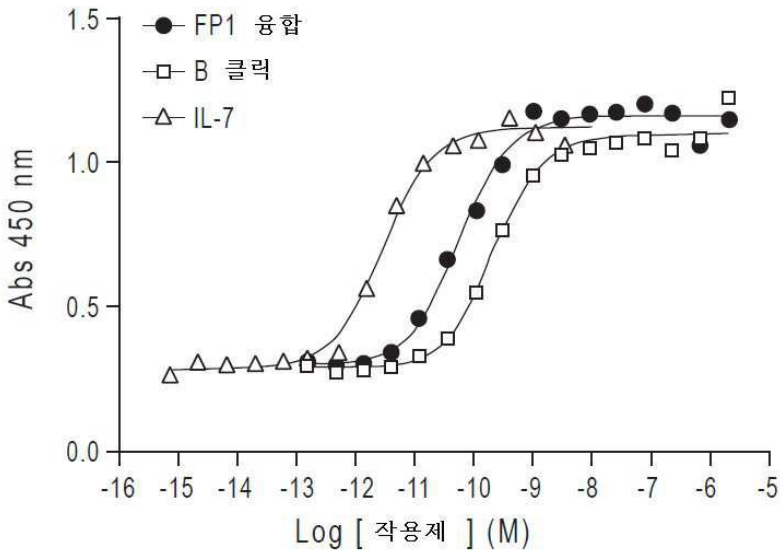
도면2


rhIL-7
C (C-N)
D (C-C)
E (N-N)
F (N-C)
Abs 450 nm
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Log [작용제] (M)

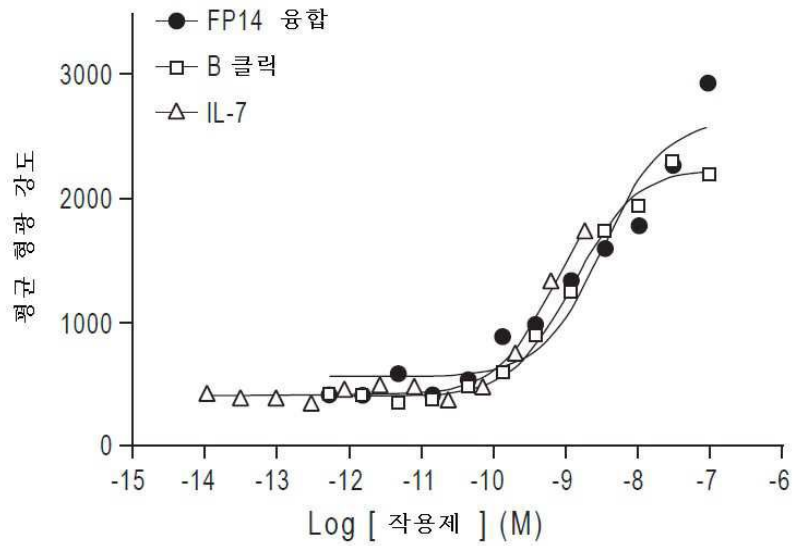
도면3


rhIL-7
FP1 융합
Abs 450 nm
1.5
1.0
0.5
0.0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Log [작용제] (M)

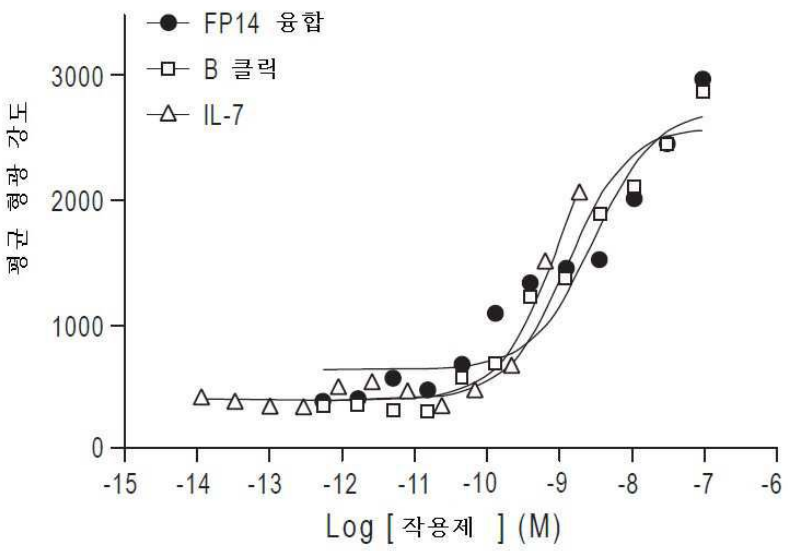
도면4


FP1 융합
B 클릭
IL-7
Abs 450 nm
1.5
1.0
0.5
0.0
-16 -15 -14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5
Log [작용제] (M)

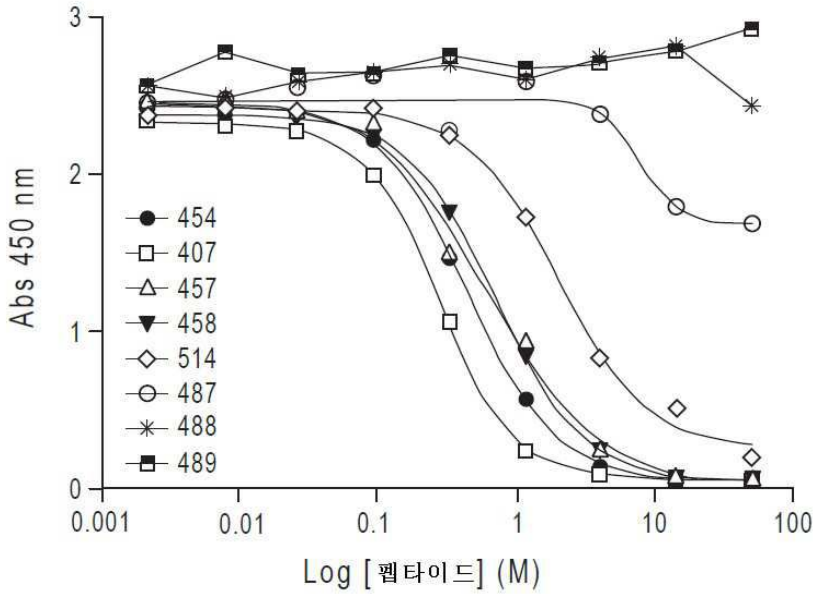
도면5


FP14 융합
B 클릭
IL-7
평균 형광 강도
3000
2000
1000
0
-15 -14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6
Log [작용제] (M)

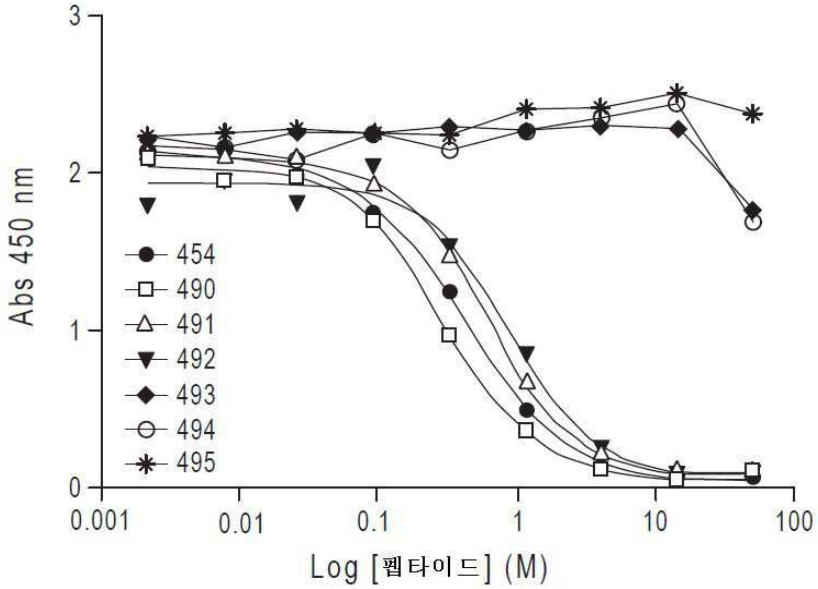
도면6


FP14 융합
B 클릭
IL-7
평균 형광 강도
3000
2000
1000
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [작용제] (M)

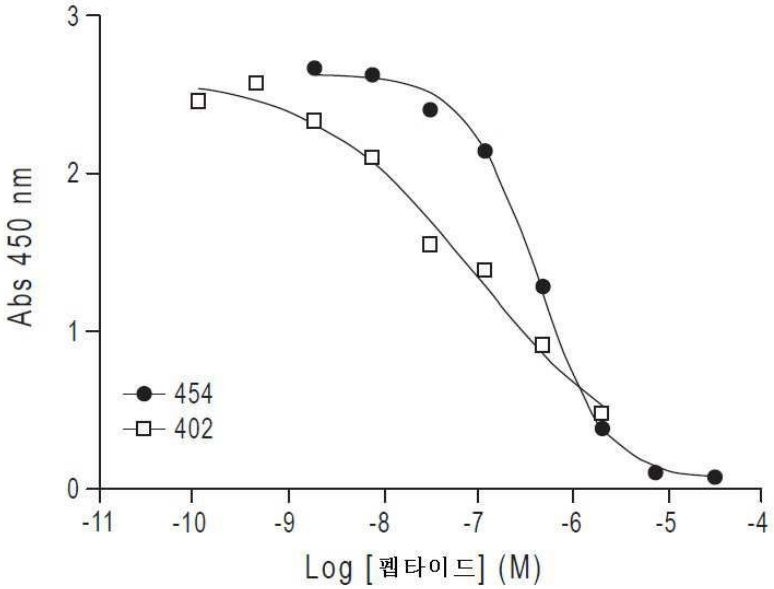
도면7


Abs 450 nm
3
2
1
0
454
407
457
458
514
487
488
489
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Log [펩타이드] (M)

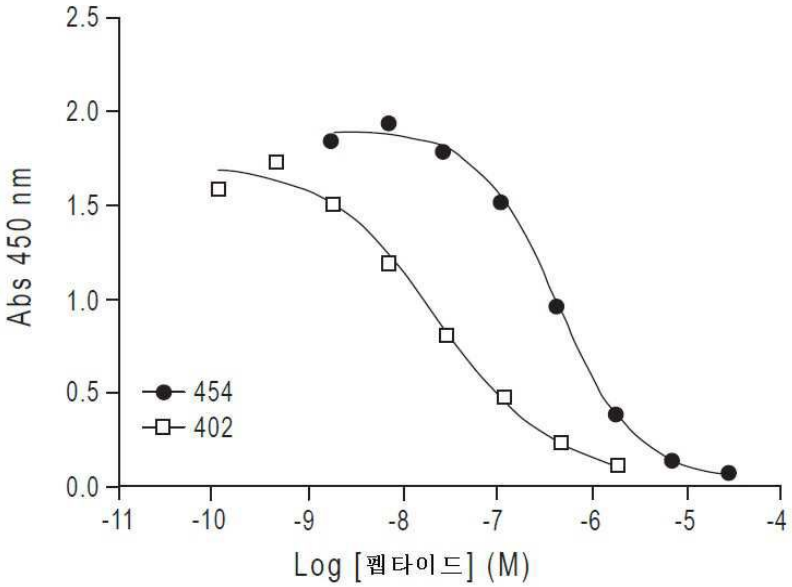
도면8


Abs 450 nm
3
2
1
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Log [펩타이드] (M)
454
490
491
492
493
494
495

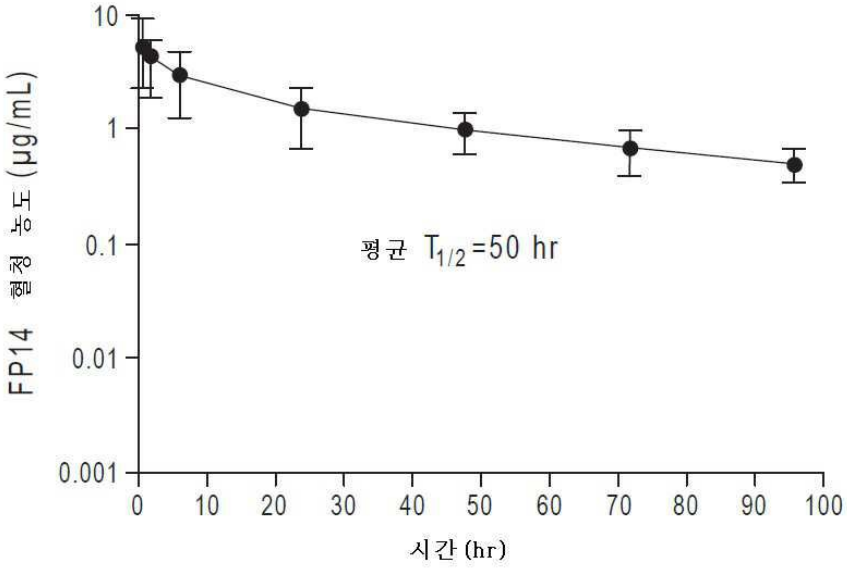
도면9


Abs 450 nm
3
2
1
0
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Log [펩타이드] (M)
454
402

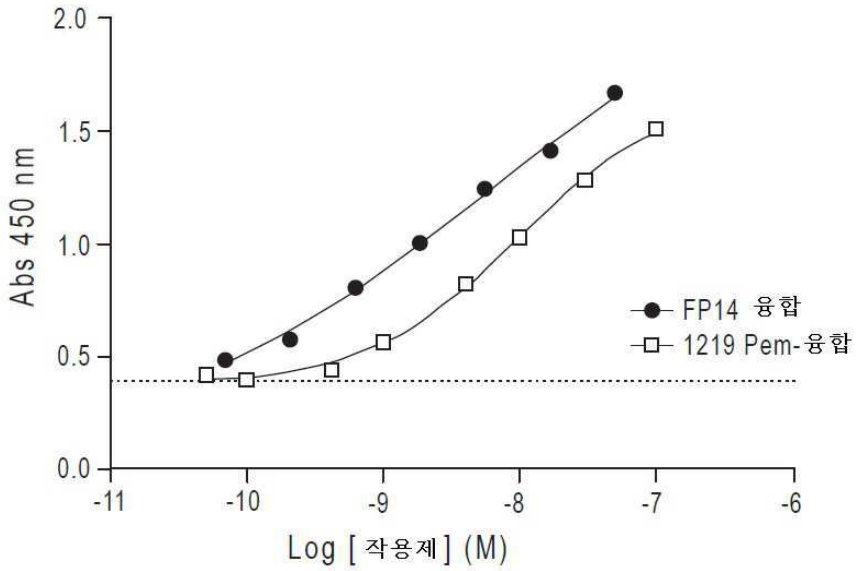
도면10


Abs 450 nm
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
454
402
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Log [펩타이드] (M)

도면11


FP14 혈청 농도 (μg/mL)
10
1
0.1
0.01
0.001
평균 $T_{1/2}$=50 hr
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
시간 (hr)

도면12



도면13a

IL-7Rα /Rγc 리간드 번호	배향 P1/P2	IL-7Rα 리간드			링커 구조	Rγc 리간드		
		^{1}N-말단	아미노산 서열	^{1}C-말단		^{1}N-말단	아미노산 서열	^{1}C-말단
A	C-N	아세틸	–VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGG– 서열번호 407	N/A	–GGS–	N/A	–GGVVCQDWEGVELCWQGG 서열번호 1031	–COOH
B	C-N	H_2N–	VHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGG– 서열번호 407	(AL2)	(L11)	(AZ4)	–GGVVCQDWEGVELCWQGG 서열번호 1031	–C(O)–NH_2
C	C-N	H_2N–	GGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG– 서열번호 486	(AL2)	(L11)	(AZ4)	–GGVVCQDWEGVELCWQGG 서열번호 1031	–C(O)–NH_2
D	C-C	H_2N–	GGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG– 서열번호 486	(AL2)	(L10)	–NH_2	GGVVCQDWEGVELCWQGG– 서열번호 1031	(AZ5)
E	N-N	(AL4)	–GGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG 서열번호 486	–C(O)–NH_2	(L8)	(AZ4)	–GGVVCQDWEGVELCWQGG 서열번호 1031	–C(O)–NH_2
F	N-C	(AL4)	–GGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG 서열번호 486	–C(O)–NH_2	(L9)	–NH_2	GGVVCQDWEGVELCWQGG– 서열번호 1031	(AZ5)
G	C-C	H_2N–	QCVHWDLDTLFGCIREQLELGG– 서열번호 483	(AL2)	(L10)	–NH_2	GGVVCQDWEGVELCWQGG– 서열번호 1031	(AZ5)

A

도면13b

리간드 번호	배향 P1/P2	IL-7Rα 리간드			링커 구조	Rγc 리간드		
		N-말단	아미노산 서열	C-말단		N-말단	아미노산 서열	C-말단
H	C/N	H_2N–	–QCVHWDLDTLFGCIREQLEL–GG– 서열번호 483	(AL2)	L11	(AZ4)	–GG–VVCQDWEGVELCWQ–GG– 서열번호 1031	–C(O)–NH_2
I	C/C	H_2N–	–QCVHWDLDTLFGCIREQLEL–GG– 서열번호 483	(AL2)	L10	H_2N–	–GG–VVCQDWEGVELCWQ–GG– 서열번호 1031	(AZ4)
J	N/N	(AL4)	–GG–QCVHWDLDTLFGCIREQLELL–GG 서열번호 483	–C(O)–NH_2	L8	(AZ4)	–GG–VVCQDWEGVELCWQ–GG– 서열번호 1031	–C(O)–NH_2
K	N/C	(AL4)	–GG–QCVHWDLDTLFGCIREQLEL–GG 서열번호 483	–C(O)–NH_2	L9	H_2N–	–GG–VVCQDWEGVELCWQ–GG– 서열번호 1031	(AZ4)
L	C/N	CH_3–C(O)–	–IPWCTLDPGGLQCAWLRQM–GG– 서열번호 439	(AL2)	L11	(AZ4)	–GG–VVCQDWEGVELCWQ– 서열번호 1031	–C(O)–NH_2
M	C/N	CH_3–C(O)–	–IPWCTLDPGGLQCAWLR–GG– 서열번호 441	(AL2)	L11	(AZ4)	–GG–VVCQDWEGVELCWQ– 서열번호 1031	–C(O)–NH_2
N	C/N	CH_3–C(O)–	–IPWCTLDPGGLQCAWLR– 서열번호 436	(AL2)	L11	(AZ4)	–GG–VVCQDWEGVELCWQ– 서열번호 1031	–C(O)–NH_2
O	C/N	CH_3–C(O)–	–IPWCTLDPGGLQCAWLR– 서열번호 436	(AL2)	L11	(AZ4)	–VVCQDWEGVELCWQ– 서열번호 1031	–C(O)–NH_2

B

도면14a

서열번호 1211: hIgG2
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGART

(FP1) 서열번호 1212: hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH
RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP2) 서열번호 1213 hIgG1v-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
AEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGVHRIPWCTL
DPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP3) (서열번호 1214 hIgG4-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLGSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGARTGGGGSGGGGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCA
WLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP4) 서열번호 1215 1169_hIgG1-Fc (N-말단 융합) IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
GGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGGGGSGGGGSGGGGS
RSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(FP5) 서열번호 1216 hIgG1-Fc-노브 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
GITVAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGVHR
IPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP6) 서열번호 1217 hIgG1-Fc- 홀
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

A

도면14b

REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

서열번호 1218 펨브롤리주맙-LC
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(FP8) 서열번호 1219 펨브롤리주맙-HC-IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKG
PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGAG
SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELC
WQGG

(FP13) 서열번호 1224 hIgG1-Fc (GS)10 (N297A돌연변이체) IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVHRIPWCTL
DPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP14) 서열번호 1225 hIgG2-Fc (GS)10 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVHRIPWCT
LDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP15) 서열번호 1226 hIgG2-Fc (PA)10 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAGGVHRIPWCT
LDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP16) 서열번호 1227 hIgG2-Fc (GGGGS)1 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE

B

도면14c

PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCA
WLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP17) 서열번호 1228 hIgG2-Fc (GGGGS)3 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGGGSGGVHRIPW
CTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP18) 서열번호 1229 hIgG2-Fc (GGGGS)4 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGV
HRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP19) 서열번호 1230 hIgG2-Fc (G)2 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWL
RQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP20) 서열번호 1231 hIgG2-Fc (G)5 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGGGVHRIPWCTLDPGGLQC
AWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP21) 서열번호 1232 hIgG2-Fc (GS)10 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH
RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP22) 서열번호 1233 hIgG2-Fc (PA)5 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTPAPAPAPAPAGGVHRIPWCTLDPG
GLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

C

도면14d

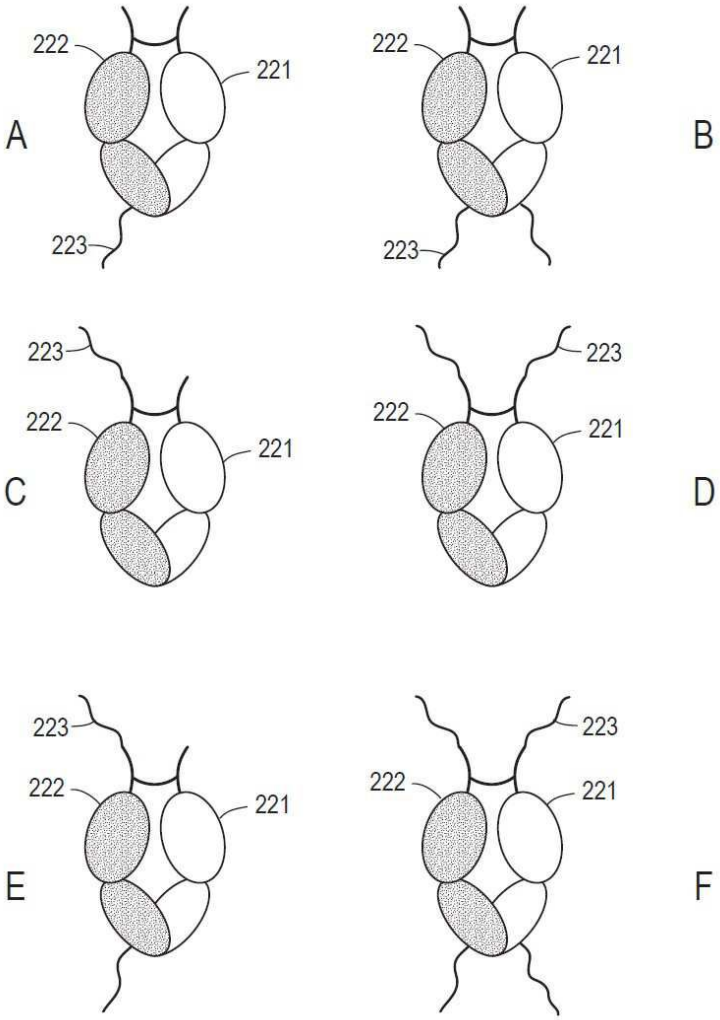
(FP23) 서열번호 1234 hIgG2-Fc (PA)10 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAGGVH
RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

(FP24) 서열번호 1235 hIgG2-Fc (PA)7 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTPAPAPAPAPAPAPAGGVHRIPWCTL
DPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

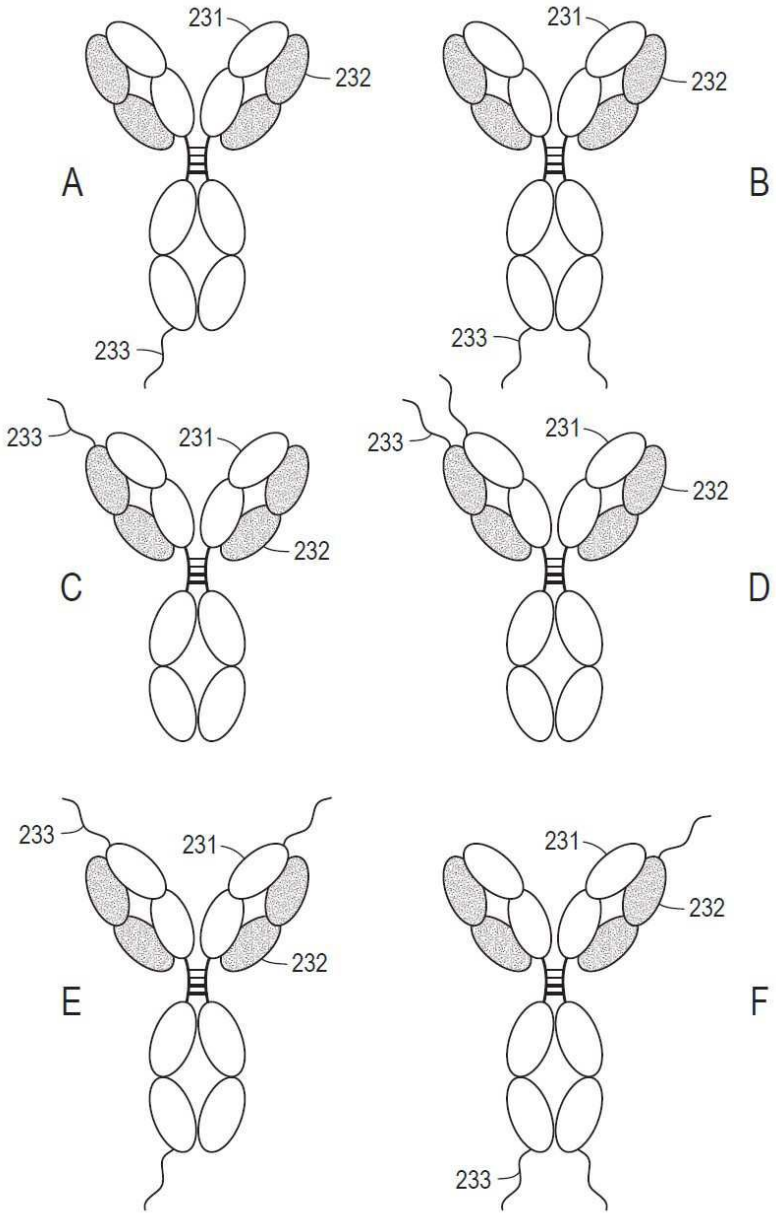
(FP41) 서열번호 1252 HSA IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
GGHHHHHHGGDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTC
VADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLV
RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLP
KLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHT
ECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAAD
FVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA
KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS
KCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP
KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADD
KETCFAEEGKKLVAASQAALGLRTGGGGSGGGGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGG
SGGVVCQDWEGVELCWQGG

D

도면15


A
222
221
223
B
222
221
223
C
223
222
221
D
223
222
221
E
223
222
221
F
223
222
221

도면16



도면17a

FP50: 서열번호 1253 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSIEGRGGQC IHWDIETLLSCVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP51: 서열번호 1254 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSIEGRGGVP WCTLDPGSLQCAWFGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP52: 서열번호 1255 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSIEGRGGRY ECADLPGGLHCEFRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP53: 서열번호 1256 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGRHFDDI IPWCTLDPGSLQCAYLGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP54: 서열번호 1257 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGHLGVP WCTLDPGSIQCAWLAKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP55: 서열번호 1258 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGVVCQD WEGVELCWQGGGGSGGRHFDDIIPWCTLDPGSLQCAYLGG
FP56: 서열번호 1259 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF

A

도면17b

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSGGVVCQD WEGVELCWQGGGGSGGHLGVPWCTLDPGSIQCAWLAKHGG
FP1: 서열번호 1212 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGSGSGSGSGSGSGSGSGS GSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP57: 서열번호 1260 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
APLERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARTGSGSGSGSGSGSGSGSGS GSGGHCKHWDLESLLLCVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP58: 서열번호 1261 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGQC VHWDLDTLFGCIREQLELGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP59: 서열번호 1262 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVV CQDWEGVELCWQGGGGSGGQCVHWDLDTLFGCIREQLELGG
FP60: 서열번호 1263 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGIRS CLWQPGALHCTWWAEEEPVGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP61: 서열번호 1264 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVV CQDWEGVELCWQGGGGSGGIRSCLWQPGALHCTWWAEEEPVGG

B

도면17c

FP62: 서열번호 1265 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGIP WCLLDPGGLQCVWLGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP63: 서열번호 1266 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVV CQDWEGVELCWQGGGGSGGIPWCLLDPGGLQCVWLGG
FP8: 서열번호 1219 PEM HC IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF NEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGAGSGSGSGSGSGSGSGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGG VVCQDWEGVELCWQGG
FP64: 서열번호 1267 hIgG1-Fc-힌지 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP65: 서열번호 1268 hIgG1-Fc-힌지 IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
AKTEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGSGSGSGSGSGS GSGSGGVHRIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP14: 서열번호 1225 hIgG2 -Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWLRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP66: 서열번호 1269 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE

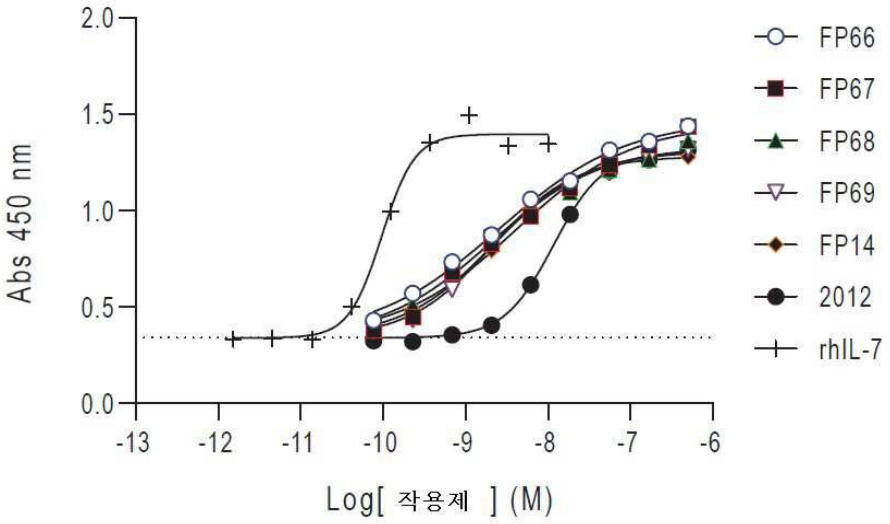
C

도면17d

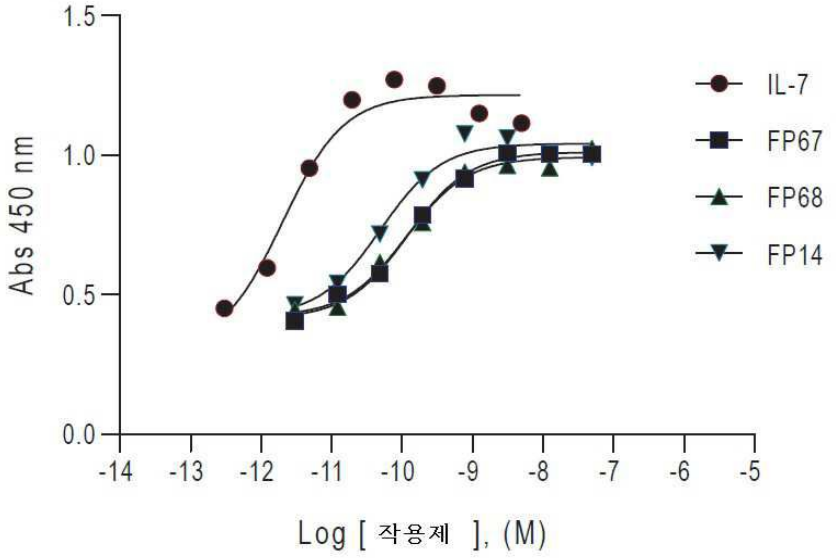
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWLRGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP67: 서열번호 1270 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGGGW GIPWCTLDPGSLQCAWLGKHGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP68: 서열번호 1271 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWLRQGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP69: 서열번호 1272 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWLRMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP70: 서열번호 1273 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWIRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP71: 서열번호 1274 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWVRQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG
FP72: 서열번호 1275 hIgG2-Fc IL-7Rαγc 리간드 융합 단백질
ERKSSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGSGSGSGSGSGSGSGSGSGGVH RIPWCTLDPGGLQCAWARQMGGGGSGGVVCQDWEGVELCWQGG

D

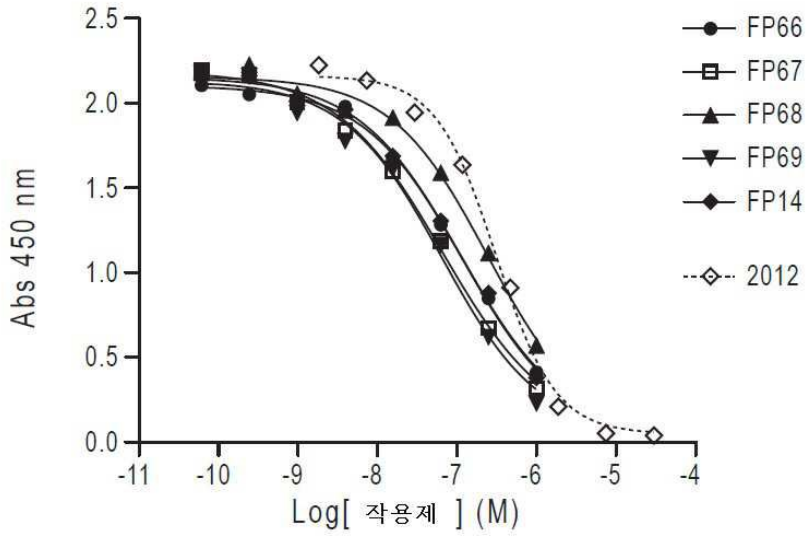
도면18


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Abs 450 nm
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log[작용제] (M)
FP66
FP67
FP68
FP69
FP14
2012
rhIL-7

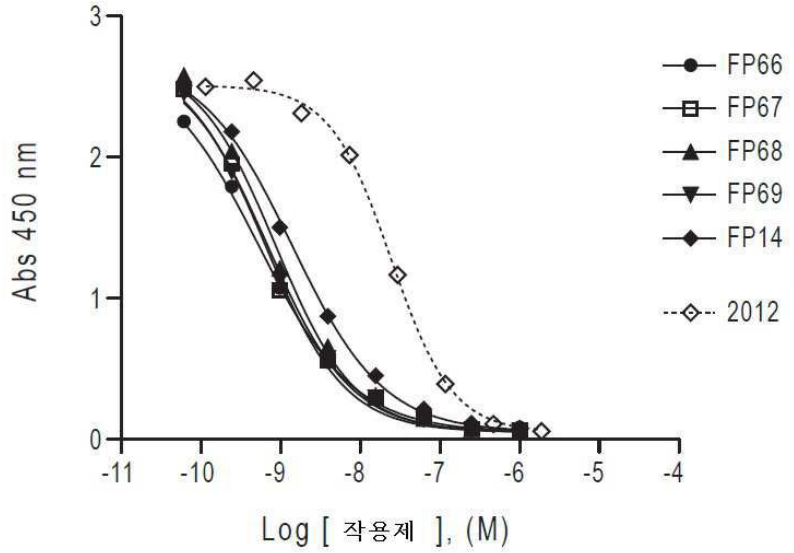
도면19


1.5
1.0
0.5
0.0
Abs 450 nm
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Log [작용제], (M)
IL-7
FP67
FP68
FP14

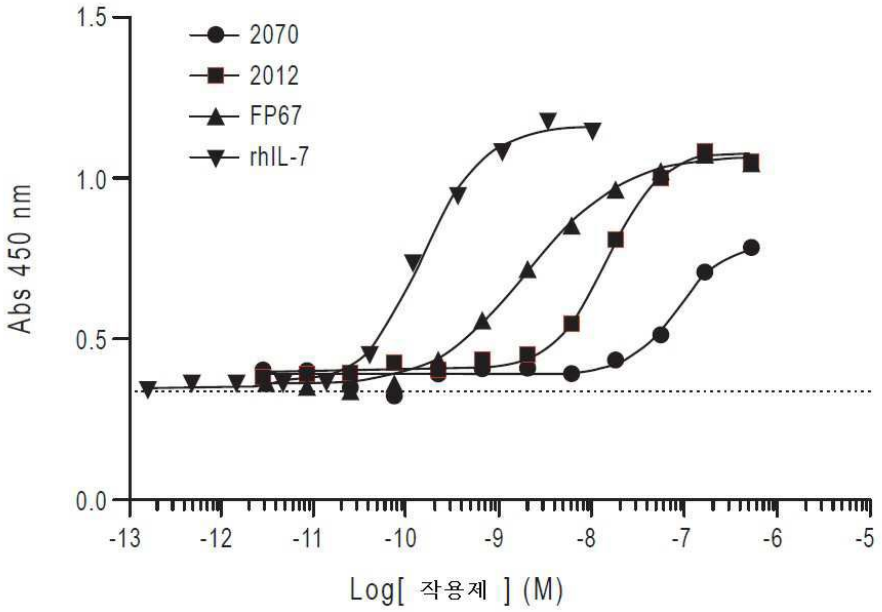
도면20


2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Abs 450 nm
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Log[작용제] (M)
FP66
FP67
FP68
FP69
FP14
2012

도면21


3
2
1
0
Abs 450 nm
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Log [작용제], (M)
FP66
FP67
FP68
FP69
FP14
2012

도면22



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDIKINE, INC.

<120> IL-7R慣款c BINDING COMPOUNDS

<130> 62AJ-000810PC-326167

<140> PCT/US2021/016361

<141> 2021-02-03

<150> US 62/969,432

<151> 2020-02-03

<150> US 63/041,158

<151> 2020-06-19

<160> 9443

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<400> 1

000

<210> 2

<400> 2

000

<210> 3

<400> 3

000

<210> 4

<400> 4

000

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 5

Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val
1 5 10

<210> 6

<400> 6

000

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 7

Thr Cys Gln His Gln Asp Leu Gln Gly Leu Leu Ala Cys Ile
1 5 10

<210> 8

<400> 8

000

<210> 9

<400> 9

000

<210> 10

<400> 10

000

<210> 11

<400> 11

000

<210> 12

<400> 12

000

<210> 13

<400> 13

000

<210> 14

<400> 14

000

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 15

Asp Trp Leu Cys Arg Pro Gly Pro Gly Leu Leu Val Cys Gln Trp Phe
1 5 10 15

<210> 16

<400> 16

000

<210> 17

<400> 17

000

<210> 18

<400> 18

000

<210> 19

<400> 19

000

<210> 20

<400> 20

000

<210

> 21

<400> 21

000

<210> 22

<400> 22

000

<210> 23

<400> 23

000

<210> 24

<400> 24

000

<210> 25

<400> 25

000

<210> 26

<400> 26

000

<210> 27

<400> 27

000

<210> 28

<400> 28

000

<210> 29

<400> 29

000

<210> 30

<400> 30

000

<210> 31

<400> 31

000

<210> 32

<400> 32

000

<210> 33

<400> 33

000

<210> 34

<400> 34

000

<210> 35

<400> 35

000

<210> 36

<400> 36

000

<210> 37

<400> 37

000

<210> 38

<400> 38

000

<210> 39

<400

> 39

000

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 40

Leu Tyr Cys Ala Glu Leu His Gly Phe Arg Val Cys Arg Leu

1 5 10

<210> 41

<400> 41

000

<210> 42

<400> 42

000

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 43

Val Tyr Cys Ala Glu Ile Gly Glu Tyr Arg Val Cys Arg Gln

1 5 10

<210> 44

<400> 44

000

<210> 45

<400> 45

000

<210> 46

<400> 46

000

<210> 47

<400> 47

000

<210> 48

<400> 48

000

<210> 49

<400> 49

000

<210> 50

<400> 50

000

<210> 51

<400> 51

000

<210> 52

<400> 52

000

<210> 53

<400> 53

000

<210> 54

<400> 54

000

<210> 55

<400> 55

000

<210> 56

<400> 56

000

<210> 57

<400> 57

000

<210> 58

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 58

Tyr Asp Cys Arg Ile Ala Gln Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu
1 5 10

<210> 59

<400> 59

000

<210> 60

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 60

Asn Ile Ala Cys Met Arg Phe Pro Gly Gly Tyr Val Cys Arg Asn Tyr

1 5 10 15

<

210> 61

<400> 61

000

<210> 62

<400> 62

000

<210> 63

<400> 63

000

<210> 64

<400> 64

000

<210> 65

<400> 65

000

<210> 66

<400> 66

000

<210> 67

<400> 67

000

<210> 68

<400> 68

000

<210> 69

<400> 69

000

<210> 70

<400> 70

000

<210> 71

<400> 71

000

<210> 72

<400> 72

000

<210> 73

<400> 73

000

<210> 74

<400> 74

000

<210> 75

<400> 75

000

<210> 76

<400> 76

000

<210> 77

<400> 77

000

<210> 78

<400> 78

000

<210> 79

<400> 79

000

<210> 80

<400> 80

000

<210> 81

<400> 81

000

<210> 82

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 82

Val Cys Arg Thr Thr Arg Leu Asp Asn Trp Trp Gly Cys Arg

1 5 10

<210> 83

<400> 83

000

<210> 84

<400> 84

000

<210> 85

<400> 85

000

<210> 86

<400> 86

000

<210> 87

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 87

His Cys Arg Leu Gln Lys Pro Gly Phe His Arg Ser Ser Cys

1 5 10

<210> 88

<400> 88

000

<210> 89

<400> 89

000

<210> 90

<400> 90

000

<210> 91

<400> 91

000

<210> 92

<400> 92

000

<210> 93

<400> 93

000

<210> 94

<400> 94

000

<210> 95

<400> 95

000

<210> 96

<400> 96

000

<210> 97

<400> 97

000

<210> 98

<400> 98

000

<210

> 99

<400> 99

000

<210> 100

<400> 100

000

<210> 101

<400> 101

000

<210> 102

<400> 102

000

<210> 103

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 103

Tyr Trp Ala Cys Ser Ser Gly Met Asn Leu Cys Arg Trp Asn
1 5 10

<210> 104

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 104

Tyr Met Ala Cys Ser Ser Gly Leu Ser Leu Cys Arg Leu Ser
1 5 10

<210> 105

<400> 105

000

<210> 106

<400> 106

000

<210> 107

<400> 107

000

<210> 108

<400> 108

000

<210> 109

<400> 109

000

<210> 110

<400> 110

000

<210> 111

<400> 111

000

<210> 112

<400> 112

000

<210> 113

<400> 113

000

<210> 114

<400> 114

000

<210> 115

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 115

Asp Cys Tyr His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Ala Cys Leu

1 5 10

<210> 116

<400> 116

000

<210> 117

<400> 117

000

<210> 118

<400> 118

000

<210> 119

<400> 119

000

<210> 120

<400> 120

000

<210> 121

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 121

His Cys Leu His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Met Ser Cys Val Tyr Gly

1 5 10 15

Asn Phe Glu Glu

20

<210> 122

<400> 122

000

<210> 123

<400> 123

000

<210> 124

<400> 124

000

<210> 125

<400> 125

000

<210> 126

<400> 126

000

<210> 127

<400> 127

000

<210> 128

<400> 128

000

<210> 129

<400> 129

000

<210> 130

<400> 130

000

<210> 131

<400> 131

000

<210> 132

<400> 132

000

<210> 133

<400> 133

000

<210> 134

<400> 134

000

<210> 135

<400> 135

000

<210> 136

<400> 136

000

<210> 137

<400> 137

000

<210> 138

<400> 138

000

<210> 139

<400> 139

000

<210> 140

<400> 140

000

<210> 141

<400> 141

000

<210> 142

<400> 142

000

<210> 143

<400> 143

000

<210> 144

<400> 144

000

<210> 145

<400> 145

000

<210> 146

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 146

Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Leu
20

<210> 147

<400> 147

000

<210> 148

<400> 148

000

<210> 149

<400> 149

000

<210> 150

<400> 150

000

<210> 151

<400> 151

000

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<400> 153

000

<210> 154

<400> 154

000

<210> 155

<400> 155

000

<210> 156

<400> 156

000

<210> 157

<400> 157

000

<210> 158

<400> 158

000

<210> 159

<400> 159

000

<210> 160

<400> 160

000

<210> 161

<400> 161

000

<210> 162

<400> 162

000

<210> 163

<400> 163

000

<210> 164

<400> 164

000

<210> 165

<400> 165

000

<210> 166

<400> 166

000

<210> 167

<400> 167

000

<210> 168

<400> 168

000

<210> 169

<400> 169

000

<210> 170

<400> 170

000

<210> 171

<400> 171

000

<210> 172

<400> 172

000

<210> 173

<400> 173

000

<210> 174

<400> 174

000

<210> 175

<400> 175

000

<210> 176

<400> 176

000

<210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 177

Tyr Cys Met His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Trp Cys Val His Arg
1 5 10 15

Lys Glu Leu Glu
20

<210> 178

<400> 178

000

<210> 179

<400> 179

000

<210> 180

<400> 180

000

<210> 181

<400> 181

000

<210> 182

<400> 182

000

<210> 183

<400> 183

000

<210> 184

<400> 184

000

<210> 185

<400> 185

000

<210> 186

<400> 186

000

<210> 187

<400> 187

000

<210> 188

<400

> 188

000

<210> 189

<400> 189

000

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<400> 191

000

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 193

Asp Arg Met Val Thr Gly Ile Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ile Gln Cys Ala Trp Leu

20

<210> 194

<400> 194

000

<210> 195

<

400> 195

000

<210> 196

<400> 196

000

<210> 197

<400> 197

000

<210> 198

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 198

Lys Val Cys Glu Met Trp Gly Gly Val Leu Leu Cys Trp Asn

1 5 10

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<400> 200

000

<210> 201

<400> 201

000

<210> 202

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 202

Arg Thr Cys Thr Glu Trp Glu Asn Val Val Leu Cys Trp Val

1 5 10

<210> 203

<400> 203

000

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400> 207

000

<210> 208

<400> 208

000

<210> 209

<400> 209

000

<210> 210

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 210

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Val Gln Cys Asp Tyr Leu

1 5 10 15

Leu Lys Ser Ala Lys Gln

20

<210> 211

<400> 211

000

<210> 212

<400> 212

000

<210> 213

<400> 213

000

<210> 214

<400> 214

000

<210> 215

<400> 215

000

<210> 216

<400> 216

000

<210> 217

<400> 217

000

<210> 218

<400> 218

000

<210> 219

<400> 219

000

<210> 220

<400> 220

000

<210> 221

<400> 221

000

<210> 222

<400> 222

000

<210> 223

<400> 223

000

<210

> 224

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 224

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

1 5 10

<210> 225

<400> 225

000

<210> 226

<400> 226

000

<210> 227

<400> 227

000

<210> 228

<400> 228

000

<210> 229

<400> 229

000

<210> 230

<400> 230

000

<210> 231

<400> 231

000

<210> 232

<400> 232

000

<210> 233

<400> 233

000

<210> 234

<400> 234

000

<210> 235

<400> 235

000

<210> 236

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 236

Met Cys Trp Leu Glu Trp Gly Glu Trp Val Gly Ser Cys Leu
1 5 10

<210> 237

<400> 237

000

<210> 238

<400> 238

000

<210> 239

<400> 239

000

<210> 240

<400> 240

000

<210> 241

<400> 241

000

<210> 242

<400> 242

000

<210> 243

<400> 243

000

<210> 244

<400> 244

000

<210> 245

<400> 245

000

<210> 246

<400> 246

000

<210> 247

<400> 247

000

<210> 248

<400> 248

000

<210> 249

<400> 249

000

<210> 250

<400> 250

000

<210> 251

<400> 251

000

<210> 252

<400> 252

000

<210> 253

<400> 253

000

<210> 254

<400> 254

000

<210> 255

<400> 255

000

<210> 256

<400> 256

000

<210> 257

<400> 257

000

<210> 258

<400> 258

000

<210> 259

<400> 259

000

<210> 260

<400

> 260

000

<210> 261

<400> 261

000

<210> 262

<400> 262

000

<210> 263

<400> 263

000

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400> 265

000

<210> 266

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 266

Cys Pro Ser Met Leu Gln Gly Pro Glu Arg Thr Trp Val Cys
1 5 10

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269

<400> 269

000

<210> 270

<400> 270

000

<210> 271

<400> 271

000

<210> 272

<400> 272

000

<210> 273

<400> 273

000

<210> 274

<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284

000

<210> 285

<400> 285

000

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289

<400> 289

000

<210> 290

<400> 290

000

<210> 291

<400> 291

000

<210> 292

<400> 292

000

<210> 293

<400> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210> 295

<400> 295

000

<210> 296

<400> 296

000

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<400> 301

000

<210> 302

<400> 302

000

<210> 303

<400> 303

000

<210

> 304

<400> 304

000

<210> 305

<400> 305

000

<210> 306

<400> 306

000

<210> 307

<400> 307

000

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<400> 310

000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312

<400> 312

000

<210> 313

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 313

Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Phe

<210> 314

<400> 314

000

<210> 315

<400> 315

000

<210> 316

<400> 316

000

<210> 317

<400> 317

000

<210> 318

<400> 318

000

<210> 319

<400> 319

000

<210> 320

<400> 320

000

<210> 321

<400> 321

000

<210> 322

<400> 322

000

<210> 323

<400> 323

000

<210> 324

<400> 324

000

<210> 325

<400> 325

000

<210> 326

<400> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<400> 330
000
<210> 331
<400> 331
000
<210> 332
<400> 332
000
<210> 333
<400> 333
000
<210> 334
<400> 334
000
<210> 335
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 335
Val Pro Trp Cys Val Leu Asp Pro Gly Ser Ile Gln Cys Glu Tyr Leu
1 5 10 15
Gln Arg Leu His Arg Gln
20
<210> 336
<400> 336
000
<210> 337

<400> 337
000
<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<400> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<400

> 354

000

<210> 355

<400> 355

000

<210> 356

<400> 356

000

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358

<400> 358

000

<210> 359

<400> 359

000

<210> 360

<400> 360

000

<210> 361

<400> 361

000

<210> 362

<400> 362

000

<210> 363

<400> 363

000

<210> 364

<400> 364

000

<210> 365

<400> 365

000

<210> 366

<400> 366

000

<210> 367

<400> 367

000

<210> 368

<400> 368

000

<210> 369

<400> 369

000

<210> 370

<400> 370

000

<210> 371

<400> 371

000

<210> 372

<400> 372

000

<210> 373

<400> 373

000

<210> 374

<400> 374

000

<210> 375

<400> 375

000

<210> 376

<400> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400> 379

000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 381

Arg Ile Glu Cys Ala Glu Leu Pro Gly Gly Phe Thr Cys Arg Leu Arg
1 5 10 15

<210> 382

<400> 382

000

<210> 383

<400> 383

000

<210> 384

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 384

Arg Tyr Glu Cys Ala Asp Leu Pro Gly Gly Leu His Cys Glu Phe Arg

1 5 10 15

<210> 385

<400> 385

000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387

000

<210> 388

<400> 388

000

<210> 389

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> H, I, Q, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> C, P, or R

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> I, K, L, S, V, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> C or H

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> A, I, L, M, T, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D, L, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D, I, L, or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D, E, or P

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> G, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> A, G, L, or S

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> F, I, L, or M

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> G, H, L, N, Q, or S

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> A, E, I, L, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> F, R, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> E, L, Q, or W

<400> 389

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

<210> 390

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> C, P, or R

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> I, K, L, S, V, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> C or H

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> A, I, L, M, T, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> D, L, or W

<220><221

> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D, I, L, or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D, E, or P

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> G, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> A, G, L, or S

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> F, I, L, or M

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> G, H, L, N, Q, or S

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> A, E, I, L, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> F, R, W, or Y

<400> 390

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa

1 5 10

<210> 391

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> I, K, L, S, V, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> C or H

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, I, L, M, T, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D, L, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> D, I, L, or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D, E, or P

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> G, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> A, G, L, or S

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> F, I, L, or M

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> G, H, L, N, Q, or S

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> A, E, I, L, S, T, or V

<400> 391

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa

1 5 10

<210> 392

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> C or H

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> A, I, L, M, T, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D, L, or W

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D, I, L, or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> D, E, or P

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> G, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> A, G, L, or S

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> F, I, L, or M

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> G, H, L, N, Q, or S

<400> 392

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

1 5 10

<210> 393

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 393

His Cys Leu His Trp Asn Ile Glu Thr Leu Met Ser Cys Val Tyr Gly

1 5 10 15

Asn Phe Glu Glu

20

<210> 394

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 394

His Cys Lys His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Leu Cys Val

1 5 10

<210> 395

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 395

His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Ile Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Ala Lys His
20

<210> 396

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 396

Ile Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp
1 5 10 15

Ala Glu Glu Glu Pro Val
20

<210> 397

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 397

Ile Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Val Trp Leu
1 5 10 15

<210> 398

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 398

Lys Ala Gly Ser Trp Phe Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Phe Leu
20

<210> 399

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 399

Asn Pro Phe Arg Ser Val Val Pro Trp Cys Ala Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Trp Leu
20

<210> 400

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 400

Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val
1 5 10

<210> 401

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 401

Gln Cys Ile His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Asn Cys Leu Arg Glu
1 5 10 15

Leu Lys Glu Pro
20

<210> 402

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 402

Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu

1 5 10 15

Gln Leu Glu Leu
20

<210> 403

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 403

Arg His Phe Asp Asp Ile Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser

1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Tyr Leu
20

<210> 404

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>
Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 404

Ser Ala Lys Val Leu Lys Gln Cys Leu His Trp Asp Leu Glu Ser Leu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Leu
20

<210> 405

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 405

Ser Leu Thr Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Met Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gln Asn Arg
20

<210> 406

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 406

Val Pro Trp Cys Met Leu Asp Pro Gly Ser Met Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

<210> 407

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 407

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met
20

<210> 408

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 408

Trp Val Thr Ile Pro Trp Cys Ile Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Glu Trp Gln Thr Lys Val
20

<210> 409

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 409

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His
20

<210> 410

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 410

Tyr Arg Ser Gly His Gly Ile Pro Trp Cys Met Leu Asp Pro Gly Gly
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ser Trp Leu
20

<210> 411

<400> 411

000

<210> 412

<400> 412

000

<210> 413

<400> 413

000

<210> 414

<400> 414

000

<210> 415

<400> 415

000

<210> 416

<400> 416

000

<210> 417

<400> 417

000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 420

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 421

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 421

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Ala Leu

1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 422

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 422

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Phe Leu

1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 423

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 423

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Tyr Leu

1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 424

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 424

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala His Leu

1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 425

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 425

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Ala

1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 426

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 426

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Ile

1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 427

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 427

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Val

1 5 10 15

Arg Gln Met

<210> 428

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 428

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Ala Gln Met

<210> 429

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 429

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Lys Gln Met

<210> 430

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 430

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

His Gln Met

<210> 431

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 431

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Ala Met

<210> 432

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 432

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gln Ala

<210> 433

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 433

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Ala Ala

<210> 434

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 434

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Ala Ala Ala

<210> 435

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 435

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gln

<210> 436

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 436

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg

<210> 437

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 437

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

<210> 438

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 438

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp

1 5 10 15

<210> 439

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 439

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 440

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 440

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Gly Gly
20

<210> 441

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 441

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly Gly

<210> 442

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 442

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 443

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 443

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Gly

1 5 10 15

Gly

<210> 444

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 444

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Met

20

<210> 445

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 445

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln

20

<210

> 446

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 446

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg

<210> 447

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 447

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu

<210> 448

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 448

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp

<210> 449

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 449

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly

20

<210> 450

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 450

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Gly Gly

20

<210> 451

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 451

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg Gly Gly

20

<210> 452

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 452

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Gly Gly

20

<210> 453

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 453

Gly Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Gly Gly

<210> 454

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 454

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly

20

<210> 455

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 455

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met

20

<210> 456

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 456

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly

20 25

<210> 457

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 457

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln

20

<210> 458

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 458

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg

20

<210> 459

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 459

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met

20

<210> 460

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 460

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln

20

<210> 461

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 461

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg

20

<210> 462

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 462

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Met

20

<210> 463

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 463

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Ala Arg Gln Met

20

<210> 464

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 464

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Ala Arg Gln Met Gly Gly

20

<210> 465

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 465

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Ala Arg Gln Met

20

<210> 466

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 466

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Ala Arg Gln Met Gly Gly

20 25

<210> 467

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 467

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Val Arg Gln Met

20

<210> 468

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 468

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Val Arg Gln Met Gly Gly

20

<210> 469

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 469

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Val Arg Gln Met

20

<210> 470

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 470

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Val Arg Gln Met Gly Gly

20 25

<210> 471

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 471

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Ile Arg Gln Met

20

<210> 472

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 472

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Ile Arg Gln Met Gly Gly

20

<210> 473

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 473

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Ile Arg Gln Met

20

<210> 474

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 474

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Ile Arg Gln Met Gly Gly

20 25

<210> 475

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 475

Ile Glu Gly Arg Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Val

20

<210> 476

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 476

Ile Glu Gly Arg Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser

1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Trp Phe

20

<210> 477

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400

> 477

Ile Glu Gly Arg Gly Gly Arg Tyr Glu Cys Ala Asp Leu Pro Gly Gly

1 5 10 15

Leu His Cys Glu Phe Arg

20

<210> 478

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 478

Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp Ala

1 5 10 15

Glu Glu Glu Pro Val

20

<210> 479

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 479

Gly Gly Ile Glu Gly Arg Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu

1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Cys Val

20

<210> 480

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 480

Gly Gly Ile Glu Gly Arg Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro

1 5 10 15

Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Phe

20

<210> 481

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 481

Gly Gly Ile Glu Gly Arg Gly Gly Arg Tyr Glu Cys Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Gly Leu His Cys Glu Phe Arg

20

<210> 482

<211> 23

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 482

Gly Gly Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp

1 5 10 15

Trp Ala Glu Glu Glu Pro Val

20

<210> 483

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 483

Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu

1 5 10 15

Gln Leu Glu Leu Gly Gly

20

<210> 484

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 484

Gly Gly Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile
1 5 10 15
Arg Glu Gln Leu Glu Leu
20

<210> 485
<211> 24
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 485
Gly Gly Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile
1 5 10 15
Arg Glu Gln Leu Glu Leu Gly Gly
20

<210> 486
<211> 26
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 486
Gly Gly His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Ile
1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Ala Lys His Gly Gly
20 25

<210> 487
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 487

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp

<210> 488

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 488

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala

<210> 489

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 489

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

<210> 490

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 490

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 491

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 491

Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 492

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 492

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15
Arg Gln Met Gly Gly
20

<210> 493

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 493

Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg
1 5 10 15

Gln Met Gly Gly

20

<210> 494

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 494

Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln

1 5 10 15

Met Gly Gly

<210> 495

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 495

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 496

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 496

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 497

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 497

Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val Gly

1 5 10 15

<210> 498

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 498

Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 499

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 499

Gly Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu Leu Ser Cys

1 5 10 15

Val Gly

<210> 500

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, P, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Any amino acid or absent

<400> 500

Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 501

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Any amino acid or absent

<400> 501

Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 502

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<

223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Any amino acid or absent

<400> 502

Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala Trp

1 5 10 15

Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 503

<

211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Any amino acid or absent

<400> 503

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa

<210> 504

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, P, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221

> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Any amino acid or absent

<400> 504

Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa

20

<210> 505

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, P, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<400> 505

Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa

20

<210> 506

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, P, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> A, G, P, S, or T

<400> 506

Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 507

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, P, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> A, G, P, S, or T

<400> 507

Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Xaa Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu

<210> 508

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 508

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 509

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 509

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gln Gly

<210> 510

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 510

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gly Gly

<210> 511

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 511

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Gly

<210> 512

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 512

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Gly Lys

<210> 513

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 513

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Gly Lys His

<210> 514

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 514

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 515

<211> 21

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 515

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly

20

<210> 516

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 516

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly

20

<210> 517

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 517

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly

20

<210> 518

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 518

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly

20

<210> 519

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 519

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys

20

<210> 520

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 520

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His

20

<210> 521

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 521

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 522

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 522

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg

20

<210> 523

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 523

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln

20

<210> 524

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 524

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly

20

<210> 525

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 525

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly

20

<210> 526

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 526

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly

20

<210> 527

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 527

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly

20

<210> 528

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 528

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys

20

<210> 529

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 529

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His

20

<210> 530

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 530

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

1 5 10 15

<210> 531

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 531

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 532

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 532

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln

<210> 533

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 533

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly

<210> 534

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 534

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

1 5 10 15

Arg Gln Gly

<210> 535

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 535

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

1 5 10 15

Arg Gly Gly

<210> 536

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 536

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

1 5 10 15

Gly

<210> 537

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 537

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

1 5 10 15

Gly Lys

<210> 538

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 538

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

1 5 10 15

Gly Lys His

<210> 539

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 539

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 540

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 540

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg

20

<210> 541

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 541

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln

20

<210> 542

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 542

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly

20

<210> 543

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 543

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly

20

<210> 544

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 544

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly

20

<210> 545

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 545

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly

20

<210> 546

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400

> 546

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys

20

<210> 547

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 547

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His

20

<210> 548

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 548

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu

<210> 549

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 549

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg

20

<210> 550

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 550

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln

20

<210> 551

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 551

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly

20

<210> 552

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 552

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly

20

<210> 553

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 553

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly

20

<210> 554

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 554

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly

20

<210> 555

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 555

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys

20

<210> 556

<211

> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 556

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His

20

<210> 557

<400> 557

000

<210> 558

<400> 558

000

<210> 559

<400> 559

000

<210> 560

<400> 560

000

<210> 561

<400> 561

000

<210> 562

<400> 562

000

<210> 563

<

400> 563

000

<210> 564

<400> 564

000

<210> 565

<400> 565

000

<210> 566

<400> 566

000

<210> 567

<400> 567

000

<210> 568

<400> 568

000

<210> 569

<400> 569

000

<210> 570

<400> 570

000

<210> 571

<400> 571

000

<210> 572

<400> 572

000

<210> 573

<400> 573

000

<210> 574

<400> 574

000

<210> 575

<400> 575

000

<210> 576

<400> 576

000

<210> 577

<400> 577

000

<210> 578

<400> 578

000

<210> 579

<400> 579

000

<210> 580

<400

> 580

000

<210> 581

<400> 581

000

<210> 582

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 582

Gly Gly Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp

1 5 10 15

Trp Ala Glu Glu Glu Pro Val

20

<210> 583

<400> 583

000

<210> 584

<400> 584

000

<210> 585

<400> 585

000

<210> 586

<400> 586

000

<210>

587

<400> 587

000

<210> 588

<400> 588

000

<210> 589

<400> 589

000

<210> 590

<400> 590

000

<210> 591

<400> 591

000

<210> 592

<400> 592

000

<210> 593

<400> 593

000

<210> 594

<400> 594

000

<210> 595

<400> 595

000

<210> 596

<400> 596

000

<210> 597

<400> 597

000

<210> 598

<400> 598

000

<210> 599

<400> 599

000

<210> 600

<400> 600

000

<210> 601

<400> 601

000

<210> 602

<400> 602

000

<210> 603

<400> 603

000

<210> 604

<400> 604

000

<210> 605

<400> 605

000

<210> 606

<400> 606

000

<210> 607

<400> 607

000

<210> 608

<400> 608

000

<210> 609

<400> 609

000

<210> 610

<400> 610

000

<210> 611

<400> 611

000

<210> 612

<400> 612

000

<210> 613

<400> 613

000

<210> 614

<400> 614

000

<210> 615

<400> 615

000

<210> 616

<400> 616

000

<210> 617

<400> 617

000

<210> 618

<400> 618

000

<210> 619

<400> 619

000

<210> 620

<400> 620

000

<210> 621

<400

> 621

000

<210> 622

<400> 622

000

<210> 623

<400> 623

000

<210> 624

<400> 624

000

<210> 625

<400> 625

000

<210> 626

<400> 626

000

<210> 627

<400> 627

000

<210> 628

<400> 628

000

<210> 629

<400> 629

000

<210> 630

<400> 630

000

<210> 631

<400> 631

000

<210> 632

<400> 632

000

<210> 633

<400> 633

000

<210> 634

<400> 634

000

<210> 635

<400> 635

000

<210> 636

<400> 636

000

<210> 637

<400> 637

000

<210> 638

<400> 638

000

<210> 639

<400> 639

000

<210> 640

<400> 640

000

<210> 641

<400> 641

000

<210> 642

<400> 642

000

<210> 643

<400> 643

000

<210> 644

<400> 644

000

<210> 645

<400> 645

000

<210> 646

<400> 646

000

<210> 647

<400> 647

000

<210> 648

<400> 648

000

<210> 649

<400> 649

000

<210> 650

<400> 650

000

<210> 651

<400> 651

000

<210> 652

<400> 652

000

<210> 653

<400> 653

000

<210> 654

<400> 654

000

<210> 655

<211> 22

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 655

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His

20

<210> 656

<400> 656

000

<210> 657

<400> 657

000

<210> 658

<400> 658

000

<210> 659

<400> 659

000

<210> 660

<400> 660

000

<210> 661

<400> 661

000

<210> 662

<400> 662

000

<210> 663

<400> 663

000

<210> 664

<400> 664

000

<210> 665

<400> 665

000

<210> 666

<400> 666

000

<210> 667

<400> 667

000

<210> 668

<400> 668

000

<210> 669

<400> 669

000

<210> 670

<400> 670

000

<210> 671

<400> 671

000

<210> 672

<400> 672

000

<210> 673

<400> 673

000

<210> 674

<400> 674

000

<210> 675

<400> 675

000

<210> 676

<400> 676

000

<210> 677

<400> 677

000

<210> 678

<400> 678

000

<210> 679

<400> 679

000

<210> 680

<400> 680

000

<210> 681

<400> 681

000

<210> 682

<400> 682

000

<210> 683

<400> 683

000

<210> 684

<400> 684

000

<210> 685

<400> 685

000

<210> 686

<400> 686

000

<210> 687

<400> 687

000

<210> 688

<400> 688

000

<210> 689

<400> 689

000

<210> 690

<400> 690

000

<210> 691

<400> 691

000

<210> 692

<400> 692

000

<210> 693

<400> 693

000

<210> 694

<400> 694

000

<210> 695

<400> 695

000

<210> 696

<400> 696

000

<210

> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698

000

<210> 699

<400> 699

000

<210> 700

<400> 700

000

<210> 701

<400> 701

000

<210> 702

<400> 702

000

<210> 703

<400> 703

000

<210> 704

<400> 704

000

<210> 705

<400> 705

000

<210> 706

<400> 706

000

<210> 707

<400> 707

000

<210> 708

<400> 708

000

<210> 709

<400> 709

000

<210> 710

<400> 710

000

<210> 711

<400> 711

000

<210> 712

<400> 712

000

<210> 713

<400> 713

000

<210> 714

<400> 714

000

<210> 715

<400> 715

000

<210> 716

<400> 716

000

<210> 717

<400> 717

000

<210> 718

<400> 718

000

<210> 719

<400> 719

000

<210> 720

<400> 720

000

<210> 721

<400> 721

000

<210> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723

000

<210> 724

<400> 724

000

<210> 725

<400> 725

000

<210> 726

<400> 726

000

<210> 727

<400> 727

000

<210> 728

<400> 728

000

<210> 729

<400> 729

000

<210> 730

<400> 730

000

<210> 731

<400

> 731

000

<210> 732

<400> 732

000

<210> 733

<400> 733

000

<210> 734

<400> 734

000

<210> 735

<400> 735

000

<210> 736

<400> 736

000

<210> 737

<400> 737

000

<210> 738

<400> 738

000

<210> 739

<400> 739

000

<210> 740

<400> 740

000

<210> 741

<400> 741

000

<210> 742

<400> 742

000

<210> 743

<400> 743

000

<210> 744

<400> 744

000

<210> 745

<400> 745

000

<210> 746

<400> 746

000

<210> 747

<400> 747

000

<210> 748

<400> 748

000

<210> 749

<400> 749

000

<210> 750

<400> 750

000

<210> 751

<400> 751

000

<210> 752

<400> 752

000

<210> 753

<400> 753

000

<210> 754

<400> 754

000

<210> 755

<400> 755

000

<210> 756

<400> 756

000

<210> 757

<400> 757

000

<210> 758

<400> 758

000

<210> 759

<400> 759

000

<210> 760

<400> 760

000

<210> 761

<400> 761

000

<210> 762

<400> 762

000

<210> 763

<400> 763

000

<210> 764

<400> 764

000

<210> 765

<400> 765

000

<210> 766

<400> 766

000

<210> 767

<400> 767

000

<210> 768

<400> 768

000

<210> 769

<400> 769

000

<210> 770

<400> 770

000

<210> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773

<400> 773

000

<210> 774

<400> 774

000

<210> 775

<400> 775

000

<210> 776

<400> 776

000

<210> 777

<400> 777

000

<210> 778

<400> 778

000

<210> 779

<400> 779

000

<210> 780

<400> 780

000

<210> 781

<400> 781

000

<210> 782

<400> 782

000

<210

> 783

<400> 783

000

<210> 784

<400> 784

000

<210> 785

<400> 785

000

<210> 786

<400> 786

000

<210> 787

<400> 787

000

<210> 788

<400> 788

000

<210> 789

<400> 789

000

<210> 790

<400> 790

000

<210> 791

<400> 791

000

<210> 792

<400> 792

000

<210> 793

<400> 793

000

<210> 794

<400> 794

000

<210> 795

<400> 795

000

<210> 796

<400> 796

000

<210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800

<400> 800

000

<210> 801

<400> 801

000

<210> 802

<400> 802

000

<210> 803

<400> 803

000

<210> 804

<400> 804

000

<210> 805

<400> 805

000

<210> 806

<400> 806

000

<210> 807

<400> 807

000

<210> 808

<400> 808

000

<210> 809

<400> 809

000

<210> 810

<400> 810

000

<210> 811

<400> 811

000

<210> 812

<400> 812

000

<210> 813

<400> 813

000

<210> 814

<400> 814

000

<210> 815

<400> 815

000

<210> 816

<400> 816

000

<210> 817

<400

> 817

000

<210> 818

<400> 818

000

<210> 819

<400> 819

000

<210> 820

<400> 820

000

<210> 821

<400> 821

000

<210> 822

<400> 822

000

<210> 823

<400> 823

000

<210> 824

<400> 824

000

<210> 825

<400> 825

000

<210> 826

<400> 826

000

<210> 827

<400> 827

000

<210> 828

<400> 828

000

<210> 829

<400> 829

000

<210> 830

<400> 830

000

<210> 831

<400> 831

000

<210> 832

<400> 832

000

<210> 833

<400> 833

000

<210> 834

<400> 834

000

<210> 835

<400> 835

000

<210> 836

<400> 836

000

<210> 837

<400> 837

000

<210> 838

<400> 838

000

<210> 839

<400> 839

000

<210> 840

<400> 840

000

<210> 841

<400> 841

000

<210> 842

<400> 842

000

<210> 843

<400> 843

000

<210> 844

<400> 844

000

<210> 845

<400> 845

000

<210> 846

<400> 846

000

<210> 847

<400> 847

000

<210> 848

<400> 848

000

<210> 849

<400> 849

000

<210> 850

<400> 850

000

<210> 851

<400> 851

000

<210> 852

<400> 852

000

<210> 853

<400> 853

000

<210> 854

<400> 854

000

<210> 855

<400> 855

000

<210> 856

<400> 856

000

<210> 857

<400> 857

000

<210> 858

<400> 858

000

<210> 859

<400> 859

000

<210> 860

<400> 860

000

<210> 861

<400> 861

000

<210> 862

<400> 862

000

<210> 863

<400> 863

000

<210> 864

<400> 864

000

<210> 865

<400> 865

000

<210> 866

<400> 866

000

<210> 867

<400> 867

000

<210> 868

<400> 868

000

<210

> 869

<400> 869

000

<210> 870

<400> 870

000

<210> 871

<400> 871

000

<210> 872

<400> 872

000

<210> 873

<400> 873

000

<210> 874

<400> 874

000

<210> 875

<400> 875

000

<210> 876

<400> 876

000

<210> 877

<400> 877

000

<210> 878

<400> 878

000

<210> 879

<400> 879

000

<210> 880

<400> 880

000

<210> 881

<400> 881

000

<210> 882

<400> 882

000

<210> 883

<400> 883

000

<210> 884

<400> 884

000

<210> 885

<400> 885

000

<210> 886

<400> 886

000

<210> 887

<400> 887

000

<210> 888

<400> 888

000

<210> 889

<400> 889

000

<210> 890

<400> 890

000

<210> 891

<400> 891

000

<210> 892

<400> 892

000

<210> 893

<400> 893

000

<210> 894

<400> 894

000

<210> 895

<400> 895

000

<210> 896

<400> 896

000

<210> 897

<400> 897

000

<210> 898

<400> 898

000

<210> 899

<400> 899

000

<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<400> 901

000

<210> 902

<400> 902

000

<210> 903

<400

> 903

000

<210> 904

<400> 904

000

<210> 905

<400> 905

000

<210> 906

<400> 906

000

<210> 907

<400> 907

000

<210> 908

<400> 908

000

<210> 909

<400> 909

000

<210> 910

<400> 910

000

<210> 911

<400> 911

000

<210> 912

<400> 912

000

<210> 913

<400> 913

000

<210> 914

<400> 914

000

<210> 915

<400> 915

000

<210> 916

<400> 916

000

<210> 917

<400> 917

000

<210> 918

<400> 918

000

<210> 919

<400> 919

000

<210> 920

<400> 920

000

<210> 921

<400> 921

000

<210> 922

<400> 922

000

<210> 923

<400> 923

000

<210> 924

<400> 924

000

<210> 925

<400> 925

000

<210> 926

<400> 926

000

<210> 927

<400> 927

000

<210> 928

<400> 928

000

<210> 929

<400> 929

000

<210> 930

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 930

Ser Leu Leu Lys Cys Tyr Asn Ala Ser Thr Cys Ala Ser Val Phe
1 5 10 15

<210> 931

<400> 931

000

<210> 932

<400> 932

000

<210> 933

<400> 933

000

<210> 934

<400> 934

000

<210> 935

<400> 935

000

<210> 936

<400> 936

000

<210> 937

<400> 937

000

<210> 938

<400> 938

000

<210> 939

<400> 939

000

<210> 940

<400> 940

000

<210> 941

<400> 941

000

<210> 942

<400> 942

000

<210> 943

<400> 943

000

<210> 944

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> H, K, or R

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D, E, F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> D, E, F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D or E

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> F, H, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> D or E

<400> 944

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Xaa Glu Xaa Xaa

20

<210> 945

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D, E, F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D, E, F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D or E

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> F, H, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Any amino acid

<400> 945

Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp Xaa

1 5 10 15

Glu Xaa

<210> 946

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D, E, F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D, E, F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D or E

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> F, H, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221

> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S, or T

<400> 946

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp Xaa Glu

1 5 10 15

<210> 947

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D, E, F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221

> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> D or E

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> F, H, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> F, I, L, M, V, W, Y, H, N, Q, S, or T

<400> 947

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp Xaa

1 5 10

<210> 948

<211> 12

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D, E, F, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D or E

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> F, H, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<400> 948

Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10

<210> 949

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D or E

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> F, H, I, L, M, V, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> D, E, H, N, Q, S, T, or Y

<400> 949

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys

1 5 10

<210> 950

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 950

Ile Glu Cys Asp Thr Ser Tyr Gly Val Tyr Ile Cys Trp Gln

1 5 10

<210> 951

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 951

Ile Glu Cys Glu Glu Trp Arg Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10

<210> 952

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 952

Pro Glu Gly Arg Glu Val Val Val Cys Arg Asp Trp Tyr Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 953

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 953

Ile Trp Gly Arg Thr Val Val Glu Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 954

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 954

Leu Ala Leu Arg Lys Glu Val Val Cys Gln Glu Tyr Tyr Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile

20

<210> 955

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 955

His Glu Ala Arg Glu Val Val Val Cys Gln Asp Trp Tyr Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 956

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 956

Met Val Asn Arg Glu Val Val Val Cys Glu Asp Trp Tyr Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 957

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 957

Thr Ala Asn Gln Thr Val Val Glu Cys Gln Val Trp Gly Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 958

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 958

Val Glu Cys Gln Glu Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp Cys

1 5 10

<210> 959

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 959

Asp Val Glu Cys Val Asp Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp His

1 5 10 15

<210> 960

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 960

Ile Val Cys Glu Glu Trp Arg Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu

1 5 10

<210> 961

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 961

Asp Phe Glu Arg Ser Tyr Val Val Cys Gln Asp Trp Asp Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile

20

<210> 962

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 962

Ala His Ser Arg Gln Glu Val Val Cys Glu Glu Trp Tyr Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile

20

<210> 963

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 963

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

1 5 10 15

Leu Cys Trp Val

20

<210> 964

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 964

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

1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile

20

<210> 965

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 965

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

1 5 10

<210> 966

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 966

Asp Val Val Cys Gln Asn Trp Glu Gly Val Asp Leu Cys Trp His

1 5 10 15

<210> 967

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 967

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

1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile

20

<210> 968

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 968

Gly Gln Gly Arg Glu Val Val Val Cys His Asp Trp Tyr Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 969

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 969

Asp Trp Arg Arg Ser Val Val Glu Cys Gln Asp Trp Tyr Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 970

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 970

Asp Val Val Cys Gln Asn Trp Asp Gly Val Asp Leu Cys Trp His

1 5 10 15

<210> 971

<211> 20

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 971

Thr Leu Gly Arg Thr Val Val Glu Cys Gln Asp Trp Gly Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 972

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 972

Arg Leu Leu Asn Ser Val Val Glu Cys Leu Asp Trp Glu Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 973

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 973

Ile Val Cys Glu Asp Trp Arg Gly Val Glu Leu Cys Trp Ile

1 5 10

<210> 974

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 974

Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Cys

1 5 10

<210> 975

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 975

Gly Asp Arg Pro Lys Glu Val Val Cys Glu Asp Trp Lys Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile

20

<210> 976

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 976

Glu Arg Pro Arg Ser Phe Ile Glu Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Leu

20

<210> 977

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 977

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

1 5 10 15

Leu Cys Trp Leu

20

<210> 978

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 978

Ala Asn Gln Asn Thr Val Val Glu Cys Gln Asp Trp His Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 979

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 979

Arg Ser Asp Asp Glu Val Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 980

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 980

Ile Glu Cys Glu Glu Trp Ala Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu

1 5 10

<210> 981

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 981

Thr Trp Asn Met Ser Glu Leu Glu Cys Gln Asp Trp Asn Gly Val Glu

1 5 10 15

Ile Cys Trp His

20

<210> 982

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 982

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

1 5 10 15

Leu Cys Trp Ile

20

<210> 983

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 983

Phe Ala His His Gly Val Val Glu Cys Gln Glu Trp Tyr Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln

20

<210> 984

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 984

Leu Asn Arg Ser Val Trp Ile Glu Cys Glu Glu Tyr Glu Gly Val Glu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Leu

20

<210> 985

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 985

Trp Ser Lys Lys Ala Glu Val Val Cys Glu Glu Trp Gly Gly Val Glu

1 5 10 15

Phe Cys Trp Ile

20

<210> 986

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 986

Arg Ser Asn Gln Thr Val Val Glu Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
1 5 10 15

Leu Cys Trp Gln
20

<210> 987

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 987

Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Tyr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Cys Met Gln
20

<210> 988

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 988

Ile Leu Cys Gln Glu Phe Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu Glu Glu

1 5 10 15

Ser Leu Ala Glu
20

<210> 989

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 989

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

1 5 10 15

Val Val Ser Glu

20

<210> 990

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 990

Lys Ile Thr Val Glu Cys Gln Asp Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Pro Thr Trp Ile

20

<210> 991

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 991

Arg Pro Gln Ile Glu Cys Gln Glu Trp Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Thr Arg Glu Glu

20

<210> 992

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 992

Val Ser Cys Gln Glu Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp Val Asp Gly
1 5 10 15

Asp Leu Ala Ala
20

<210> 993

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 993

Ile Met Cys Gln Glu Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu Glu Arg

1 5 10 15

Asp Lys Ala Asn
20

<210> 994

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 994

Gly Leu Glu Ile Ala Cys Glu Asp Trp Tyr Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Leu Arg Arg Ala
20

<210> 995

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 995

Gly Tyr Gly Val Leu Cys Gln Glu Trp Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Val Gln Arg Glu Ala Gly Val
20

<210> 996

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 996

Pro Tyr Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Ala Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Glu Asn Arg
20

<210> 997

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 997

Lys Leu Thr Val Glu Cys Gln Asp Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Gly Val Glu
20

<210> 998

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 998

Ile Asn Cys Gln Thr Trp Asn Gly Val Glu Leu Cys Trp Val Asp Glu

1 5 10 15

Gly Leu Tyr Gln

20

<210> 999

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 999

Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Val Glu Pro

1 5 10 15

Pro Leu Leu Pro

20

<210> 1000

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1000

Arg Val Gln Val Glu Cys Glu Asp Trp Asn Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Pro Val Arg Val

20

<210> 1001

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1001

Asp Arg Gln Val Val Cys Glu Glu Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Glu Glu Ser
20

<210> 1002

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1002

Lys Thr Thr Val Ala Cys Gln Asp Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Glu Arg Val
20

<210> 1003

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1003

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

1 5 10 15

Ile Ser Pro Leu
20

<210> 1004

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1004

Arg Leu Gly Val Glu Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Asp Leu Cys Trp

1 5 10 15

Ile Ser Ala Phe

20

<210> 1005

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1005

Lys Pro Val Val Val Cys Glu Glu Trp Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Leu Glu Ile Gln

20

<210> 1006

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1006

Val Val Cys Glu Val Phe Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp Cys Glu Asn

1 5 10 15

Glu Glu Phe Thr

20

<210> 1007

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1007

Thr Asp Glu Val Ser Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Glu Arg Gln
20

<210> 1008

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1008

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

1 5 10 15

Val Val Gly Ile
20

<210> 1009

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1009

Gly Pro Glu Val Val Cys Glu Glu Phe Asn Arg Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Val Glu Tyr Asn
20

<210> 1010

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1010

Lys Tyr Ile Val Glu Cys Gln Glu Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Glu Met Val
20

<210> 1011

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1011

Val Thr Cys Gln Glu Tyr Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Thr Val Gly
1 5 10 15

Cys Ala Tyr Ser
20

<210> 1012

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1012

Val Val Cys Gln Glu Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Thr Gly
1 5 10 15

Pro Gly Ala His Ala
20

<210> 1013

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1013

Ile Val Cys Glu Glu Tyr Asn Gly Val Glu Leu Cys Trp Val Glu Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Pro

20

<210> 1014

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1014

Glu Gln Gln Val Val Cys Gln Glu Trp Asn Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Ile Glu Ala Gly

20

<210> 1015

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1015

Gln Leu Gly Val Glu Cys Gln Asn Trp Arg Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Val Ser Glu Ile

20

<210> 1016

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1016

Thr Ala Glu Val Val Cys Gln Glu Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Ile Glu Val Leu
20

<210> 1017

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1017

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

Val Asp Tyr Ser
20

<210> 1018

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1018

Ala Val Cys Gln Asp Trp Tyr Gly Val Glu Leu Cys Trp Cys Met Gln

1 5 10 15

Asp Ile Leu Asp
20

<210> 1019

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1019

Val Glu Cys Glu Glu Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu Ala Asp

1 5 10 15

Glu Val Met Trp

20

<210> 1020

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1020

His Ser Thr Val Ile Cys Gln Asp Trp Asp Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Ile Glu Asn Asp

20

<210> 1021

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1021

Lys Lys Ile Val Val Cys Gln Asp Trp Gly Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Thr Glu Asp Asp

20

<210> 1022

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1022

Ser Val Glu Val Val Cys Glu Glu Trp His Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Val Phe Ile
20

<210> 1023

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1023

Arg Trp Ala Val Ser Cys Gln Asp Trp Gln Gly Ile Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Pro Glu Trp Asp
20

<210> 1024

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1024

Arg Thr Gly Val Glu Cys Gln Asp Trp His Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Pro Val Trp Glu
20

<210> 1025

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1025

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

1 5 10 15

Leu Glu Arg Lys

20

<210> 1026

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1026

Arg Thr Glu Val Glu Cys Glu Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10 15

Leu

<210> 1027

<211

> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1027

Ile Leu Cys Glu Glu Trp Gln Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser

<210> 1028

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1028

Val Gly Ile Glu Cys Glu Glu Trp Ala Gly Val Glu Leu Cys Trp Leu

1 5 10 15

<210> 1029

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1029

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

<210> 1030

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1030

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

1 5 10 15

<210> 1031

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1031

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1032

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<

400> 1032

Gly Gly Val Val Cys Ala Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1033

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1033

Gly Gly Val Val Cys Gln Ala Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1034

<211> 18

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1034

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Ala Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1035

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1035

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Ala Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1036

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1036

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Ala Val Glu Leu Cys Trp Gln
1 5 10 15
Gly Gly

<210> 1037

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1037

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Ala Glu Leu Cys Trp Gln

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1038

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1038

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Ala Leu Cys Trp Gln

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1039

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1039

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Ala Cys Trp Gln

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1040

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1040

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

1 5 10 15

Gly Gly Arg

<210> 1041

<400

> 1041

000

<210> 1042

<400> 1042

000

<210> 1043

<400> 1043

000

<210> 1044

<400> 1044

000

<210> 1045

<400> 1045

000

<210> 1046

<400> 1046

000

<210> 1047

<400> 1047

000

<210> 1048

<400> 1048

000

<210> 1049

<400> 1049

000

<210> 1050

<400> 1050

000

<210> 1051

<400> 1051

000

<210> 1052

<400> 1052

000

<210> 1053

<400> 1053

000

<210> 1054

<400> 1054

000

<210> 1055

<400> 1055

000

<210> 1056

<400> 1056

000

<210> 1057

<400>

1057

000

<210> 1058

<400> 1058

000

<210> 1059

<400> 1059

000

<210> 1060

<400> 1060

000

<210> 1061

<400> 1061

000

<210> 1062

<400> 1062

000

<210> 1063

<400> 1063

000

<210> 1064

<400> 1064

000

<210> 1065

<400> 1065

000

<210> 1066

<400> 1066

000

<210> 1067

<400> 1067

000

<210> 1068

<400> 1068

000

<210> 1069

<400> 1069

000

<210> 1070

<400> 1070

000

<210> 1071

<400> 1071

000

<210> 1072

<400> 1072

000

<210> 1073

<400> 1073

000

<210> 1074

<400> 1074

000

<210> 1075

<400> 1075

000

<210> 1076

<400> 1076

000

<210> 1077

<400> 1077

000

<210> 1078

<400> 1078

000

<210> 1079

<400> 1079

000

<210> 1080

<400> 1080

000

<210> 1081

<400> 1081

000

<210> 1082

<400> 1082

000

<210> 1083

<400> 1083

000

<210> 1084

<400> 1084

000

<210> 1085

<400> 1085

000

<210> 1086

<400> 1086

000

<210> 1087

<400> 1087

000

<210> 1088

<400> 1088

000

<210> 1089

<400> 1089

000

<210> 1090

<400> 1090

000

<210> 1091

<400> 1091

000

<210> 1092

<400> 1092

000

<210> 1093

<400> 1093

000

<210> 1094

<400> 1094

000

<210> 1095

<400> 1095

000

<210> 1096

<400> 1096

000

<210> 1097

<400> 1097

000

<210> 1098

<400> 1098

000

<210> 1099

<400> 1099

000

<210> 1100

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1100

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

1 5 10 15

Leu Ser Val Asp

20

<210> 1101

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1101

Gly Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp Leu

1 5 10 15

Ser Val Asp

<210> 1102

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1102

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

1 5 10 15

Val Asp

<210> 1103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1103

Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp Leu Ser Val

1 5 10 15

Asp

<210> 1104

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1104

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

1 5 10 15

Leu Ser Val

<210> 1105

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1105

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

1 5 10 15

Leu Ser

<210> 1106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1106

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

1 5 10 15

Leu

<210> 1107

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1107

Gly Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp Leu

1 5 10 15

Ser Val

<210> 1108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1108

Phe Tyr Pro Cys Trp Thr Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Asp Leu

1 5 10 15

<210> 1109

<400> 1109

000

<210> 1110

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1110

Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu

1 5 10

<210> 1111

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1111

Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu

1 5 10 15

<210> 1112

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1112

Gly Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu

1 5 10 15

<210> 1113

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1113

Gly Gly Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val

1 5 10 15

Leu

<210> 1114

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1114

Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu Gly

1 5 10 15

<210> 1115

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1115

Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu Gly Gly

1 5 10 15

<210> 1116

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1116

Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu Gly Gly

1 5 10 15

Gly

<210> 1117

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1117

Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu Gly

1 5 10 15

<210> 1118

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1118

Gly Gly Lys Tyr Cys Gly Phe Ala Gln Leu Gly Glu Leu Cys Val Leu

1 5 10 15

Gly

<210> 1119

<400> 1119

000

<210> 1120

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1120

Tyr Trp Cys Trp Met Ala Gln Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu

1 5 10

<210> 1121

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1121

Tyr His Cys Trp Met Ala Gln Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu

1 5 10

<210> 1122

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1122

Tyr His Cys Trp Met Gly Gln Val Gly Glu Leu Cys Asp Leu

1 5 10

<210> 1123

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1123

Tyr His Cys Trp Met Gly Gln Met Gly Glu Leu Cys Asp Leu

1 5 10

<210> 1124

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1124

Tyr His Cys Trp Met Gly Gln Met Gly Glu Leu Cys Glu Leu

1 5 10

<210> 1125

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1125

Tyr His Cys Trp Met Gly Gln Met Gly Glu Leu Cys Glu Met

1 5 10

<210> 1126

<400> 1126

000

<210> 1127

<400> 1127

000

<210> 1128

<400> 1128

000

<210> 1129

<400> 1129

000

<210> 1130

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1130

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

Gly Asp Val His
20

<210> 1131

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1131

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

Gly Asp Val His
20

<210> 1132

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1132

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

Gly Asp Val His
20

<210> 1133

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1133

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

1 5 10 15

Gly Asp Val His

20

<210> 1134

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1134

Ala Pro Cys Ala Leu Ala Ala Val Gly Ala Leu Cys Asp Leu Asp Ser

1 5 10 15

Gly Asp Val His

20

<210> 1135

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1135

Ala Pro Cys Ala Leu Ala Ala Val Gly Ala Leu Cys Asp Leu Ala Ser

1 5 10 15

Gly Asp Val His

20

<210> 1136

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1136

Ala Pro Cys Ala Leu Ala Ala Val Gly Ala Leu Cys Asp Leu Ala Ala
1 5 10 15

Gly Asp Val His
20

<210> 1137

<400> 1137

000

<210> 1138

<400> 1138

000

<210> 1139

<400> 1139

000

<210> 1140

<400> 1140

000

<210> 1141

<400> 1141

000

<210> 1142

<400> 1142

000

<210> 1143

<400> 1143

000

<210> 1144

<400> 1144

000

<210> 1145

<400> 1145

000

<210> 1146

<400> 1146

000

<210> 1147

<400> 1147

000

<210> 1148

<400> 1148

000

<210> 1149

<400> 1149

000

<210> 1150

<400> 1150

000

<210> 1151

<400> 1151

000

<210> 1152

<400> 1152

000

<

210> 1153

<400> 1153

000

<210> 1154

<400> 1154

000

<210> 1155

<400> 1155

000

<210> 1156

<400> 1156

000

<210> 1157

<400> 1157

000

<210> 1158

<400> 1158

000

<210> 1159

<400> 1159

000

<210> 1160

<400> 1160

000

<210> 1161

<400> 1161

000

<210> 1162

<400> 1162

000

<210> 1163

<400> 1163

000

<210> 1164

<400> 1164

000

<210> 1165

<400> 1165

000

<210> 1166

<400> 1166

000

<210> 1167

<400> 1167

000

<210> 1168

<400> 1168

000

<210

> 1169

<400> 1169

000

<210> 1170

<400> 1170

000

<210> 1171

<400> 1171

000

<210> 1172

<400> 1172

000

<210> 1173

<400> 1173

000

<210> 1174

<400> 1174

000

<210> 1175

<400> 1175

000

<210> 1176

<400> 1176

000

<210> 1177

<400> 1177

000

<210> 1178

<400> 1178

000

<210> 1179

<400> 1179

000

<210> 1180

<400> 1180

000

<210> 1181

<400> 1181

000

<210> 1182

<400> 1182

000

<210> 1183

<400> 1183

000

<210> 1184

<400> 1184

000

<210>

1185

<400> 1185

000

<210> 1186

<400> 1186

000

<210> 1187

<400> 1187

000

<210> 1188

<400> 1188

000

<210> 1189

<400> 1189

000

<210> 1190

<400> 1190

000

<210> 1191

<400> 1191

000

<210> 1192

<400> 1192

000

<210> 1193

<400> 1193

000

<210> 1194

<400> 1194

000

<210> 1195

<400> 1195

000

<210> 1196

<400> 1196

000

<210> 1197

<400> 1197

000

<210> 1198

<400> 1198

000

<210> 1199

<400> 1199

000

<210> 1200

<400> 1200

000

<210> 1201

<400> 1201

000

<210> 1202

<400> 1202

000

<210> 1203

<400> 1203

000

<210> 1204

<400> 1204

000

<210> 1205

<400> 1205

000

<210> 1206

<400> 1206

000

<210> 1207

<400> 1207

000

<210> 1208

<400> 1208

000

<210> 1209

<400> 1209

000

<210> 1210

<400> 1210

000

<210> 1211

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 1211

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr

225 230

<210> 1212

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1212

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

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

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

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

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
260 265 270

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
275 280 285

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295 300

<210> 1213

<211> 292

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1213

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

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys
275 280 285
Trp Gln Gly Gly
290
<210> 1214
<211> 284
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 1214
Ala Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
1 5 10 15
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20 25 30
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val

225 230 235 240

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

245 250 255

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

260 265 270

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

275 280

<210> 1215

<211> 289

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1215

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

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

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

165 170 175
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
180 185 190
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

260 265 270

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

275 280 285

Lys

<210> 1216

<211> 298

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1216

Gly Ile Thr Val Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

35 40 45

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

50 55 60

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
100 105 110

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

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

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

<210> 1217

<211> 231

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1217

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

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 1218

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1218

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 1219

<211> 514

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1219

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

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

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
450 455 460

Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro
465 470 475 480

Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser
485 490 495

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
500 505 510

Gly Gly

<210> 1220

<400> 1220

000

<210> 1221

<400> 1221

000

<210> 1222

<400> 1222

000

<210> 1223

<400> 1223

000

<210> 1224

<211> 294

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 1224

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 Ala 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 Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys

245 250 255

Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly

260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu

275 280 285

Leu Cys Trp Gln Gly Gly

290

<210> 1225

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1225

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

<210> 1226
<211> 295
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 1226
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

225 230 235 240

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp

245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val

275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295

<210> 1227

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1227

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

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

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

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

180 185 190

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

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
260 265 270
Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
275 280 285

<210> 1228
<211> 295
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1228
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

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

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp

245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val

275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

290 295

<210> 1229

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1229

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

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

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

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

210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val

245 250 255

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

260 265 270

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

275 280 285

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

290 295 300

<210> 1230

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1230

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

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

210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Val His Arg
225 230 235 240
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
245 250 255
Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
260 265 270
Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
275 280

<210> 1231
<211> 285
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 1231
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

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

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

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

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

<210> 1232

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1232

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

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

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

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val
245 250 255

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala
260 265 270

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
275 280 285

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295 300

<210> 1233

<211> 290

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1233

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

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

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

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro

225 230 235 240

Ala Pro Ala Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro

245 250 255

Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser

260 265 270

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

275 280 285

Gly Gly

290

<210> 1234

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1234

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

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

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

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro

225 230 235 240

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Gly Val

245 250 255

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

260 265 270

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

275 280 285

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

290 295 300

<210> 1235

<211> 294

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1235

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
275 280 285
Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1236
<400> 1236
000
<210> 1237
<400> 1237
000
<210> 1238
<400> 1238
000
<210> 1239

<400> 1239

000

<210> 1240

<400> 1240

000

<210> 1241

<400> 1241

000

<210> 1242

<400> 1242

000

<210> 1243

<400> 1243

000

<210> 1244

<400> 1244

000

<210> 1245

<400> 1245

000

<210> 1246

<400> 1246

000

<210> 1247

<400> 1247

000

<210> 1248

<400> 1248

000

<210> 1249

<400> 1249

000

<210> 1250

<400> 1250

000

<210> 1251

<400> 1251

000

<210> 1252

<211> 654

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1252

Gly Gly His His His His His His Gly Gly Asp Ala His Lys Ser Glu
1 5 10 15

Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu
20 25 30

Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp
35 40 45

His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val
50 55 60

Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe
65 70 75 80

Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu
85 90 95

Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe
100 105 110

Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro
115 120 125

Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe
130 135 140

Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr

165 170 175

Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu

180 185 190

Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu

195 200 205

Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp

210 215 220

Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu

225 230 235 240

Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys

245 250 255

His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys

260 265 270

Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys

275 280 285

Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu

290 295 300

Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val

305 310 315 320

Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe

325 330 335

Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser

340 345 350

Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu

355 360 365

Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe

370 375 380

Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln

385 390 395 400

Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala

405 410 415

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

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

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

595 600 605
Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln
610 615 620
Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val
625 630 635 640
Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
645 650

<210> 1253

<211> 286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1253

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

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

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

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

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

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile

245 250 255

Glu Thr Leu Leu Ser Cys Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val

260 265 270

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

275 280 285

<210> 1254

<211> 288

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1254

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp

245 250 255

Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

260 265 270

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

275 280 285

<210> 1255

<211> 288

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1255

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Gly Gly Leu His Cys Glu Phe Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

260 265 270

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

275 280 285

<210> 1256

<211> 290

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1256

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

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

35 40 45

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

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

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

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

100 105 110

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

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

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

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

165 170 175

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

225 230 235 240
Gly Gly Ser Gly Gly Arg His Phe Asp Asp Ile Ile Pro Trp Cys Thr
245 250 255
Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Tyr Leu Gly Gly Gly Gly Ser
260 265 270
Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
275 280 285
Gly Gly
290
<210> 1257
<211> 290
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 1257
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro

245 250 255

Gly Ser Ile Gln Cys Ala Trp Leu Ala Lys His Gly Gly Gly Gly Ser

260 265 270

Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

275 280 285

Gly Gly

290

<210> 1258

<211> 290

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1258

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

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

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

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

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

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu
245 250 255

Cys Trp Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg His Phe Asp Asp Ile
260 265 270

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Tyr Leu
275 280 285

Gly Gly
290

<210> 1259

<211> 290

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1259

Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

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

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

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

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

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

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

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

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Ile Gln Cys Ala Trp Leu Ala Lys His
275 280 285
Gly Gly
290

<210> 1260
<211> 292
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1260
Ala Pro Leu Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly His

245 250 255

Cys Lys His Trp Asp Leu Glu Ser Leu Leu Leu Cys Val Gly Gly Gly
260 265 270
Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys
275 280 285

Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1261
<211> 293
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1261
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

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

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gln Cys Val His Trp Asp

245 250 255

Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu Gln Leu Glu Leu Gly Gly

260 265 270

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

275 280 285

Cys Trp Gln Gly Gly

290

<210

> 1262

<211> 293

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1262

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
245 250 255
Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln
260 265 270
Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu Gln
275 280 285

Leu Glu Leu Gly Gly

290

<210> 1263

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1263

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ile Arg Ser Cys Leu Trp

245 250 255

Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp Ala Glu Glu Glu Pro Val

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val

275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

290 295

<210> 1264

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1264

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ile
260 265 270
Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp Ala
275 280 285
Glu Glu Glu Pro Val Gly Gly
290 295
<210> 1265
<211> 289

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1265

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

260 265 270
Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly
275 280 285
Gly

<210> 1266
<211> 289
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 1266
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

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

85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp

245 250 255

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ile

260 265 270

Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Val Trp Leu Gly

275 280 285

Gly

<210> 1267

<211> 293

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1267

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Ser Cys Ala 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 Val 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 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr

245 250 255

Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly

260 265 270

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

275 280 285

Cys Trp Gln Gly Gly

290

<210

> 1268

<211> 301

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1268

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

<210>
1269
<211> 293
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 1269
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

35 40 45

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp
245 250 255
Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gly Gly
260 265 270
Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu
275 280 285

Cys Trp Gln Gly Gly

290

<210> 1270

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1270

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Trp Gly Ile Pro Trp

245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Trp Leu Gly Lys His

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val

275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

290 295

<210> 1271

<211> 294

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1271

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
275 280 285
Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1272

<211> 294

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1272

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

260 265 270
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu
275 280 285
Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290

<210> 1273
<211> 295
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 1273
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

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

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp

245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Ile Arg Gln Met

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val

275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

290 295

<210> 1274

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1274

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp

245 250 255

Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Val Arg Gln Met

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val

275 280 285

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

290 295

<210> 1275

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1275

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

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

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

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
290 295

<210> 1276

<400> 1276

000

<210> 1277

<400> 1277

000

<210> 1278

<400> 1278

000

<210> 1279

<400> 1279

000

<210> 1280

<400> 1280

000

<210> 1281

<400> 1281

000

<210> 1282

<400> 1282

000

<210> 1283

<400> 1283

000

<210> 1284

<400> 1284

000

<210> 1285

<400> 1285

000

<210> 1286

<400> 1286

000

<210> 1287

<400> 1287

000

<210> 1288

<400> 1288

000

<210> 1289

<400> 1289

000

<210>

1290

<400> 1290

000

<210> 1291

<400> 1291

000

<210> 1292

<400> 1292

000

<210> 1293

<400> 1293

000

<210> 1294

<400> 1294

000

<210> 1295

<400> 1295

000

<210> 1296

<400> 1296

000

<210> 1297

<400> 1297

000

<210> 1298

<400> 1298

000

<210> 1299

<400> 1299

000

<210> 1300

<400> 1300

000

<210> 1301

<400> 1301

000

<210> 1302

<400> 1302

000

<210> 1303

<400> 1303

000

<210> 1304

<400> 1304

000

<210> 1305

<400> 1305

000

<210> 1306

<400> 1306

000

<210> 1307

<400> 1307

000

<210> 1308

<400> 1308

000

<210> 1309

<400> 1309

000

<210> 1310

<400> 1310

000

<210> 1311

<400> 1311

000

<210> 1312

<400> 1312

000

<210> 1313

<400> 1313

000

<210> 1314

<400> 1314

000

<210> 1315

<400> 1315

000

<210> 1316

<400> 1316

000

<210> 1317

<400> 1317

000

<210> 1318

<400> 1318

000

<210> 1319

<400> 1319

000

<210> 1320

<400> 1320

000

<210> 1321

<400> 1321

000

<210> 1322

<

400> 1322

000

<210> 1323

<400> 1323

000

<210> 1324

<400> 1324

000

<210> 1325

<400> 1325

000

<210> 1326

<400> 1326

000

<210> 1327

<400> 1327

000

<210> 1328

<400> 1328

000

<210> 1329

<400> 1329

000

<210> 1330

<400> 1330

000

<210> 1331

<400> 1331

000

<210> 1332

<400> 1332

000

<210> 1333

<400> 1333

000

<210> 1334

<400> 1334

000

<210> 1335

<400> 1335

000

<210> 1336

<400> 1336

000

<210> 1337

<400> 1337

000

<210> 1338

<400

> 1338

000

<210> 1339

<400> 1339

000

<210> 1340

<400> 1340

000

<210> 1341

<400> 1341

000

<210> 1342

<400> 1342

000

<210> 1343

<400> 1343

000

<210> 1344

<400> 1344

000

<210> 1345

<400> 1345

000

<210> 1346

<400> 1346

000

<210> 1347

<400> 1347

000

<210> 1348

<400> 1348

000

<210> 1349

<400> 1349

000

<210> 1350

<400> 1350

000

<210> 1351

<400> 1351

000

<210> 1352

<400> 1352

000

<210> 1353

<400> 1353

000

<210> 1354

<400>

1354

000

<210> 1355

<400> 1355

000

<210> 1356

<400> 1356

000

<210> 1357

<400> 1357

000

<210> 1358

<400> 1358

000

<210> 1359

<400> 1359

000

<210> 1360

<400> 1360

000

<210> 1361

<400> 1361

000

<210> 1362

<400> 1362

000

<210> 1363

<400> 1363

000

<210> 1364

<400> 1364

000

<210> 1365

<400> 1365

000

<210> 1366

<400> 1366

000

<210> 1367

<400> 1367

000

<210> 1368

<400> 1368

000

<210> 1369

<400> 1369

000

<210> 1370

<400> 1370

000

<210> 1371

<400> 1371

000

<210> 1372

<400> 1372

000

<210> 1373

<400> 1373

000

<210> 1374

<400> 1374

000

<210> 1375

<400> 1375

000

<210> 1376

<400> 1376

000

<210> 1377

<400> 1377

000

<210> 1378

<400> 1378

000

<210> 1379

<400> 1379

000

<210> 1380

<400> 1380

000

<210> 1381

<400> 1381

000

<210> 1382

<400> 1382

000

<210> 1383

<400> 1383

000

<210> 1384

<400> 1384

000

<210> 1385

<400> 1385

000

<210> 1386

<400> 1386

000

<210> 1387

<400> 1387

000

<210> 1388

<400> 1388

000

<210> 1389

<400> 1389

000

<210> 1390

<400> 1390

000

<210> 1391

<400> 1391

000

<210> 1392

<400> 1392

000

<210> 1393

<400> 1393

000

<210> 1394

<400> 1394

000

<210> 1395

<400> 1395

000

<210> 1396

<400> 1396

000

<210> 1397

<400> 1397

000

<210> 1398

<400> 1398

000

<210> 1399

<400> 1399

000

<210> 1400

<400> 1400

000

<210> 1401

<400> 1401

000

<210> 1402

<400> 1402

000

<

210> 1403

<400> 1403

000

<210> 1404

<400> 1404

000

<210> 1405

<400> 1405

000

<210> 1406

<400> 1406

000

<210> 1407

<400> 1407

000

<210> 1408

<400> 1408

000

<210> 1409

<400> 1409

000

<210> 1410

<400> 1410

000

<210> 1411

<400> 1411

000

<210> 1412

<400> 1412

000

<210> 1413

<400> 1413

000

<210> 1414

<400> 1414

000

<210> 1415

<400> 1415

000

<210> 1416

<400> 1416

000

<210> 1417

<400> 1417

000

<210> 1418

<400> 1418

000

<210

> 1419

<400> 1419

000

<210> 1420

<400> 1420

000

<210> 1421

<400> 1421

000

<210> 1422

<400> 1422

000

<210> 1423

<400> 1423

000

<210> 1424

<400> 1424

000

<210> 1425

<400> 1425

000

<210> 1426

<400> 1426

000

<210> 1427

<400> 1427

000

<210> 1428

<400> 1428

000

<210> 1429

<400> 1429

000

<210> 1430

<400> 1430

000

<210> 1431

<400> 1431

000

<210> 1432

<400> 1432

000

<210> 1433

<400> 1433

000

<210> 1434

<400> 1434

000

<210>

1435

<400> 1435

000

<210> 1436

<400> 1436

000

<210> 1437

<400> 1437

000

<210> 1438

<400> 1438

000

<210> 1439

<400> 1439

000

<210> 1440

<400> 1440

000

<210> 1441

<400> 1441

000

<210> 1442

<400> 1442

000

<210> 1443

<400> 1443

000

<210> 1444

<400> 1444

000

<210> 1445

<400> 1445

000

<210> 1446

<400> 1446

000

<210> 1447

<400> 1447

000

<210> 1448

<400> 1448

000

<210> 1449

<400> 1449

000

<210> 1450

<400> 1450

000

<210> 1451

<400> 1451

000

<210> 1452

<400> 1452

000

<210> 1453

<400> 1453

000

<210> 1454

<400> 1454

000

<210> 1455

<400> 1455

000

<210> 1456

<400> 1456

000

<210> 1457

<400> 1457

000

<210> 1458

<400> 1458

000

<210> 1459

<400> 1459

000

<210> 1460

<400> 1460

000

<210> 1461

<400> 1461

000

<210> 1462

<400> 1462

000

<210> 1463

<400> 1463

000

<210> 1464

<400> 1464

000

<210> 1465

<400> 1465

000

<210> 1466

<400> 1466

000

<210> 1467

<

400> 1467

000

<210> 1468

<400> 1468

000

<210> 1469

<400> 1469

000

<210> 1470

<400> 1470

000

<210> 1471

<400> 1471

000

<210> 1472

<400> 1472

000

<210> 1473

<400> 1473

000

<210> 1474

<400> 1474

000

<210> 1475

<400> 1475

000

<210> 1476

<400> 1476

000

<210> 1477

<400> 1477

000

<210> 1478

<400> 1478

000

<210> 1479

<400> 1479

000

<210> 1480

<400> 1480

000

<210> 1481

<400> 1481

000

<210> 1482

<400> 1482

000

<210> 1483

<400

> 1483

000

<210> 1484

<400> 1484

000

<210> 1485

<400> 1485

000

<210> 1486

<400> 1486

000

<210> 1487

<400> 1487

000

<210> 1488

<400> 1488

000

<210> 1489

<400> 1489

000

<210> 1490

<400> 1490

000

<210> 1491

<400> 1491

000

<210> 1492

<400> 1492

000

<210> 1493

<400> 1493

000

<210> 1494

<400> 1494

000

<210> 1495

<400> 1495

000

<210> 1496

<400> 1496

000

<210> 1497

<400> 1497

000

<210> 1498

<400> 1498

000

<210> 1499

<400>

1499

000

<210> 1500

<400> 1500

000

<210> 1501

<400> 1501

000

<210> 1502

<400> 1502

000

<210> 1503

<400> 1503

000

<210> 1504

<400> 1504

000

<210> 1505

<400> 1505

000

<210> 1506

<400> 1506

000

<210> 1507

<400> 1507

000

<210> 1508

<400> 1508

000

<210> 1509

<400> 1509

000

<210> 1510

<400> 1510

000

<210> 1511

<400> 1511

000

<210> 1512

<400> 1512

000

<210> 1513

<400> 1513

000

<210> 1514

<400> 1514

000

<210> 1515

<400> 1515

000

<210> 1516

<400> 1516

000

<210> 1517

<400> 1517

000

<210> 1518

<400> 1518

000

<210> 1519

<400> 1519

000

<210> 1520

<400> 1520

000

<210> 1521

<400> 1521

000

<210> 1522

<400> 1522

000

<210> 1523

<400> 1523

000

<210> 1524

<400> 1524

000

<210> 1525

<400> 1525

000

<210> 1526

<400> 1526

000

<210> 1527

<400> 1527

000

<210> 1528

<400> 1528

000

<210> 1529

<400> 1529

000

<210> 1530

<400> 1530

000

<210> 1531

<400> 1531

000

<210> 1532

<400> 1532

000

<210> 1533

<400> 1533

000

<210> 1534

<400> 1534

000

<210> 1535

<400> 1535

000

<210> 1536

<400> 1536

000

<210> 1537

<400> 1537

000

<210> 1538

<400> 1538

000

<210> 1539

<400> 1539

000

<210> 1540

<400> 1540

000

<210> 1541

<400> 1541

000

<210> 1542

<400> 1542

000

<210> 1543

<400> 1543

000

<210> 1544

<400> 1544

000

<210> 1545

<400> 1545

000

<210> 1546

<400> 1546

000

<210> 1547

<400> 1547

000

<

210> 1548

<400> 1548

000

<210> 1549

<400> 1549

000

<210> 1550

<400> 1550

000

<210> 1551

<400> 1551

000

<210> 1552

<400> 1552

000

<210> 1553

<400> 1553

000

<210> 1554

<400> 1554

000

<210> 1555

<400> 1555

000

<210> 1556

<400> 1556

000

<210> 1557

<400> 1557

000

<210> 1558

<400> 1558

000

<210> 1559

<400> 1559

000

<210> 1560

<400> 1560

000

<210> 1561

<400> 1561

000

<210> 1562

<400> 1562

000

<210> 1563

<400> 1563

000

<210

> 1564

<400> 1564

000

<210> 1565

<400> 1565

000

<210> 1566

<400> 1566

000

<210> 1567

<400> 1567

000

<210> 1568

<400> 1568

000

<210> 1569

<400> 1569

000

<210> 1570

<400> 1570

000

<210> 1571

<400> 1571

000

<210> 1572

<400> 1572

000

<210> 1573

<400> 1573

000

<210> 1574

<400> 1574

000

<210> 1575

<400> 1575

000

<210> 1576

<400> 1576

000

<210> 1577

<400> 1577

000

<210> 1578

<400> 1578

000

<210> 1579

<400> 1579

000

<210>

1580

<400> 1580

000

<210> 1581

<400> 1581

000

<210> 1582

<400> 1582

000

<210> 1583

<400> 1583

000

<210> 1584

<400> 1584

000

<210> 1585

<400> 1585

000

<210> 1586

<400> 1586

000

<210> 1587

<400> 1587

000

<210> 1588

<400> 1588

000

<210> 1589

<400> 1589

000

<210> 1590

<400> 1590

000

<210> 1591

<400> 1591

000

<210> 1592

<400> 1592

000

<210> 1593

<400> 1593

000

<210> 1594

<400> 1594

000

<210> 1595

<400> 1595

000

<210> 1596

<400> 1596

000

<210> 1597

<400> 1597

000

<210> 1598

<400> 1598

000

<210> 1599

<400> 1599

000

<210> 1600

<400> 1600

000

<210> 1601

<400> 1601

000

<210> 1602

<400> 1602

000

<210> 1603

<400> 1603

000

<210> 1604

<400> 1604

000

<210> 1605

<400> 1605

000

<210> 1606

<400> 1606

000

<210> 1607

<400> 1607

000

<210> 1608

<400> 1608

000

<210> 1609

<400> 1609

000

<210> 1610

<400> 1610

000

<210> 1611

<400> 1611

000

<210> 1612

<

400> 1612

000

<210> 1613

<400> 1613

000

<210> 1614

<400> 1614

000

<210> 1615

<400> 1615

000

<210> 1616

<400> 1616

000

<210> 1617

<400> 1617

000

<210> 1618

<400> 1618

000

<210> 1619

<400> 1619

000

<210> 1620

<400> 1620

000

<210> 1621

<400> 1621

000

<210> 1622

<400> 1622

000

<210> 1623

<400> 1623

000

<210> 1624

<400> 1624

000

<210> 1625

<400> 1625

000

<210> 1626

<400> 1626

000

<210> 1627

<400> 1627

000

<210> 1628

<400

> 1628

000

<210> 1629

<400> 1629

000

<210> 1630

<400> 1630

000

<210> 1631

<400> 1631

000

<210> 1632

<400> 1632

000

<210> 1633

<400> 1633

000

<210> 1634

<400> 1634

000

<210> 1635

<400> 1635

000

<210> 1636

<400> 1636

000

<210> 1637

<400> 1637

000

<210> 1638

<400> 1638

000

<210> 1639

<400> 1639

000

<210> 1640

<400> 1640

000

<210> 1641

<400> 1641

000

<210> 1642

<400> 1642

000

<210> 1643

<400> 1643

000

<210> 1644

<400>

1644

000

<210> 1645

<400> 1645

000

<210> 1646

<400> 1646

000

<210> 1647

<400> 1647

000

<210> 1648

<400> 1648

000

<210> 1649

<400> 1649

000

<210> 1650

<400> 1650

000

<210> 1651

<400> 1651

000

<210> 1652

<400> 1652

000

<210> 1653

<400> 1653

000

<210> 1654

<400> 1654

000

<210> 1655

<400> 1655

000

<210> 1656

<400> 1656

000

<210> 1657

<400> 1657

000

<210> 1658

<400> 1658

000

<210> 1659

<400> 1659

000

<210> 1660

<400> 1660

000

<210> 1661

<400> 1661

000

<210> 1662

<400> 1662

000

<210> 1663

<400> 1663

000

<210> 1664

<400> 1664

000

<210> 1665

<400> 1665

000

<210> 1666

<400> 1666

000

<210> 1667

<400> 1667

000

<210> 1668

<400> 1668

000

<210> 1669

<400> 1669

000

<210> 1670

<400> 1670

000

<210> 1671

<400> 1671

000

<210> 1672

<400> 1672

000

<210> 1673

<400> 1673

000

<210> 1674

<400> 1674

000

<210> 1675

<400> 1675

000

<210> 1676

<400> 1676

000

<210> 1677

<400> 1677

000

<210> 1678

<400> 1678

000

<210> 1679

<400> 1679

000

<210> 1680

<400> 1680

000

<210> 1681

<400> 1681

000

<210> 1682

<400> 1682

000

<210> 1683

<400> 1683

000

<210> 1684

<400> 1684

000

<210> 1685

<400> 1685

000

<210> 1686

<400> 1686

000

<210> 1687

<400> 1687

000

<210> 1688

<400> 1688

000

<210> 1689

<400> 1689

000

<210> 1690

<400> 1690

000

<210> 1691

<400> 1691

000

<210> 1692

<400> 1692

000

<

210> 1693

<400> 1693

000

<210> 1694

<400> 1694

000

<210> 1695

<400> 1695

000

<210> 1696

<400> 1696

000

<210> 1697

<400> 1697

000

<210> 1698

<400> 1698

000

<210> 1699

<400> 1699

000

<210> 1700

<400> 1700

000

<210> 1701

<400> 1701

000

<210> 1702

<400> 1702

000

<210> 1703

<400> 1703

000

<210> 1704

<400> 1704

000

<210> 1705

<400> 1705

000

<210> 1706

<400> 1706

000

<210> 1707

<400> 1707

000

<210> 1708

<400> 1708

000

<210

> 1709

<400> 1709

000

<210> 1710

<400> 1710

000

<210> 1711

<400> 1711

000

<210> 1712

<400> 1712

000

<210> 1713

<400> 1713

000

<210> 1714

<400> 1714

000

<210> 1715

<400> 1715

000

<210> 1716

<400> 1716

000

<210> 1717

<400> 1717

000

<210> 1718

<400> 1718

000

<210> 1719

<400> 1719

000

<210> 1720

<400> 1720

000

<210> 1721

<400> 1721

000

<210> 1722

<400> 1722

000

<210> 1723

<400> 1723

000

<210> 1724

<400> 1724

000

<210>

1725

<400> 1725

000

<210> 1726

<400> 1726

000

<210> 1727

<400> 1727

000

<210> 1728

<400> 1728

000

<210> 1729

<400> 1729

000

<210> 1730

<400> 1730

000

<210> 1731

<400> 1731

000

<210> 1732

<400> 1732

000

<210> 1733

<400> 1733

000

<210> 1734

<400> 1734

000

<210> 1735

<400> 1735

000

<210> 1736

<400> 1736

000

<210> 1737

<400> 1737

000

<210> 1738

<400> 1738

000

<210> 1739

<400> 1739

000

<210> 1740

<400> 1740

000

<210> 1741

<400> 1741

000

<210> 1742

<400> 1742

000

<210> 1743

<400> 1743

000

<210> 1744

<400> 1744

000

<210> 1745

<400> 1745

000

<210> 1746

<400> 1746

000

<210> 1747

<400> 1747

000

<210> 1748

<400> 1748

000

<210> 1749

<400> 1749

000

<210> 1750

<400> 1750

000

<210> 1751

<400> 1751

000

<210> 1752

<400> 1752

000

<210> 1753

<400> 1753

000

<210> 1754

<400> 1754

000

<210> 1755

<400> 1755

000

<210> 1756

<400> 1756

000

<210> 1757

<

400> 1757

000

<210> 1758

<400> 1758

000

<210> 1759

<400> 1759

000

<210> 1760

<400> 1760

000

<210> 1761

<400> 1761

000

<210> 1762

<400> 1762

000

<210> 1763

<400> 1763

000

<210> 1764

<400> 1764

000

<210> 1765

<400> 1765

000

<210> 1766

<400> 1766

000

<210> 1767

<400> 1767

000

<210> 1768

<400> 1768

000

<210> 1769

<400> 1769

000

<210> 1770

<400> 1770

000

<210> 1771

<400> 1771

000

<210> 1772

<400> 1772

000

<210> 1773

<400

> 1773

000

<210> 1774

<400> 1774

000

<210> 1775

<400> 1775

000

<210> 1776

<400> 1776

000

<210> 1777

<400> 1777

000

<210> 1778

<400> 1778

000

<210> 1779

<400> 1779

000

<210> 1780

<400> 1780

000

<210> 1781

<400> 1781

000

<210> 1782

<400> 1782

000

<210> 1783

<400> 1783

000

<210> 1784

<400> 1784

000

<210> 1785

<400> 1785

000

<210> 1786

<400> 1786

000

<210> 1787

<400> 1787

000

<210> 1788

<400> 1788

000

<210> 1789

<400>

1789

000

<210> 1790

<400> 1790

000

<210> 1791

<400> 1791

000

<210> 1792

<400> 1792

000

<210> 1793

<400> 1793

000

<210> 1794

<400> 1794

000

<210> 1795

<400> 1795

000

<210> 1796

<400> 1796

000

<210> 1797

<400> 1797

000

<210> 1798

<400> 1798

000

<210> 1799

<400> 1799

000

<210> 1800

<400> 1800

000

<210> 1801

<400> 1801

000

<210> 1802

<400> 1802

000

<210> 1803

<400> 1803

000

<210> 1804

<400> 1804

000

<210> 1805

<400> 1805

000

<210> 1806

<400> 1806

000

<210> 1807

<400> 1807

000

<210> 1808

<400> 1808

000

<210> 1809

<400> 1809

000

<210> 1810

<400> 1810

000

<210> 1811

<400> 1811

000

<210> 1812

<400> 1812

000

<210> 1813

<400> 1813

000

<210> 1814

<400> 1814

000

<210> 1815

<400> 1815

000

<210> 1816

<400> 1816

000

<210> 1817

<400> 1817

000

<210> 1818

<400> 1818

000

<210> 1819

<400> 1819

000

<210> 1820

<400> 1820

000

<210> 1821

<400> 1821

000

<210> 1822

<400> 1822

000

<210> 1823

<400> 1823

000

<210> 1824

<400> 1824

000

<210> 1825

<400> 1825

000

<210> 1826

<400> 1826

000

<210> 1827

<400> 1827

000

<210> 1828

<400> 1828

000

<210> 1829

<400> 1829

000

<210> 1830

<400> 1830

000

<210> 1831

<400> 1831

000

<210> 1832

<400> 1832

000

<210> 1833

<400> 1833

000

<210> 1834

<400> 1834

000

<210> 1835

<400> 1835

000

<210> 1836

<400> 1836

000

<210> 1837

<400> 1837

000

<

210> 1838

<400> 1838

000

<210> 1839

<400> 1839

000

<210> 1840

<400> 1840

000

<210> 1841

<400> 1841

000

<210> 1842

<400> 1842

000

<210> 1843

<400> 1843

000

<210> 1844

<400> 1844

000

<210> 1845

<400> 1845

000

<210> 1846

<400> 1846

000

<210> 1847

<400> 1847

000

<210> 1848

<400> 1848

000

<210> 1849

<400> 1849

000

<210> 1850

<400> 1850

000

<210> 1851

<400> 1851

000

<210> 1852

<400> 1852

000

<210> 1853

<400> 1853

000

<210

> 1854

<400> 1854

000

<210> 1855

<400> 1855

000

<210> 1856

<400> 1856

000

<210> 1857

<400> 1857

000

<210> 1858

<400> 1858

000

<210> 1859

<400> 1859

000

<210> 1860

<400> 1860

000

<210> 1861

<400> 1861

000

<210> 1862

<400> 1862

000

<210> 1863

<400> 1863

000

<210> 1864

<400> 1864

000

<210> 1865

<400> 1865

000

<210> 1866

<400> 1866

000

<210> 1867

<400> 1867

000

<210> 1868

<400> 1868

000

<210> 1869

<400> 1869

000

<210>

1870

<400> 1870

000

<210> 1871

<400> 1871

000

<210> 1872

<400> 1872

000

<210> 1873

<400> 1873

000

<210> 1874

<400> 1874

000

<210> 1875

<400> 1875

000

<210> 1876

<400> 1876

000

<210> 1877

<400> 1877

000

<210> 1878

<400> 1878

000

<210> 1879

<400> 1879

000

<210> 1880

<400> 1880

000

<210> 1881

<400> 1881

000

<210> 1882

<400> 1882

000

<210> 1883

<400> 1883

000

<210> 1884

<400> 1884

000

<210> 1885

<400> 1885

000

<210> 1886

<400> 1886

000

<210> 1887

<400> 1887

000

<210> 1888

<400> 1888

000

<210> 1889

<400> 1889

000

<210> 1890

<400> 1890

000

<210> 1891

<400> 1891

000

<210> 1892

<400> 1892

000

<210> 1893

<400> 1893

000

<210> 1894

<400> 1894

000

<210> 1895

<400> 1895

000

<210> 1896

<400> 1896

000

<210> 1897

<400> 1897

000

<210> 1898

<400> 1898

000

<210> 1899

<400> 1899

000

<210> 1900

<400> 1900

000

<210> 1901

<400> 1901

000

<210> 1902

<

400> 1902

000

<210> 1903

<400> 1903

000

<210> 1904

<400> 1904

000

<210> 1905

<400> 1905

000

<210> 1906

<400> 1906

000

<210> 1907

<400> 1907

000

<210> 1908

<400> 1908

000

<210> 1909

<400> 1909

000

<210> 1910

<400> 1910

000

<210> 1911

<400> 1911

000

<210> 1912

<400> 1912

000

<210> 1913

<400> 1913

000

<210> 1914

<400> 1914

000

<210> 1915

<400> 1915

000

<210> 1916

<400> 1916

000

<210> 1917

<400> 1917

000

<210> 1918

<400

> 1918

000

<210> 1919

<400> 1919

000

<210> 1920

<400> 1920

000

<210> 1921

<400> 1921

000

<210> 1922

<400> 1922

000

<210> 1923

<400> 1923

000

<210> 1924

<400> 1924

000

<210> 1925

<400> 1925

000

<210> 1926

<400> 1926

000

<210> 1927

<400> 1927

000

<210> 1928

<400> 1928

000

<210> 1929

<400> 1929

000

<210> 1930

<400> 1930

000

<210> 1931

<400> 1931

000

<210> 1932

<400> 1932

000

<210> 1933

<400> 1933

000

<210> 1934

<400>

1934

000

<210> 1935

<400> 1935

000

<210> 1936

<400> 1936

000

<210> 1937

<400> 1937

000

<210> 1938

<400> 1938

000

<210> 1939

<400> 1939

000

<210> 1940

<400> 1940

000

<210> 1941

<400> 1941

000

<210> 1942

<400> 1942

000

<210> 1943

<400> 1943

000

<210> 1944

<400> 1944

000

<210> 1945

<400> 1945

000

<210> 1946

<400> 1946

000

<210> 1947

<400> 1947

000

<210> 1948

<400> 1948

000

<210> 1949

<400> 1949

000

<210> 1950

<400> 1950

000

<210> 1951

<400> 1951

000

<210> 1952

<400> 1952

000

<210> 1953

<400> 1953

000

<210> 1954

<400> 1954

000

<210> 1955

<400> 1955

000

<210> 1956

<400> 1956

000

<210> 1957

<400> 1957

000

<210> 1958

<400> 1958

000

<210> 1959

<400> 1959

000

<210> 1960

<400> 1960

000

<210> 1961

<400> 1961

000

<210> 1962

<400> 1962

000

<210> 1963

<400> 1963

000

<210> 1964

<400> 1964

000

<210> 1965

<400> 1965

000

<210> 1966

<400> 1966

000

<210> 1967

<400> 1967

000

<210> 1968

<400> 1968

000

<210> 1969

<400> 1969

000

<210> 1970

<400> 1970

000

<210> 1971

<400> 1971

000

<210> 1972

<400> 1972

000

<210> 1973

<400> 1973

000

<210> 1974

<400> 1974

000

<210> 1975

<400> 1975

000

<210> 1976

<400> 1976

000

<210> 1977

<400> 1977

000

<210> 1978

<400> 1978

000

<210> 1979

<400> 1979

000

<210> 1980

<400> 1980

000

<210> 1981

<400> 1981

000

<210> 1982

<400> 1982

000

<

210> 1983

<400> 1983

000

<210> 1984

<400> 1984

000

<210> 1985

<400> 1985

000

<210> 1986

<400> 1986

000

<210> 1987

<400> 1987

000

<210> 1988

<400> 1988

000

<210> 1989

<400> 1989

000

<210> 1990

<400> 1990

000

<210> 1991

<400> 1991

000

<210> 1992

<400> 1992

000

<210> 1993

<400> 1993

000

<210> 1994

<400> 1994

000

<210> 1995

<400> 1995

000

<210> 1996

<400> 1996

000

<210> 1997

<400> 1997

000

<210> 1998

<400> 1998

000

<210

> 1999

<400> 1999

000

<210> 2000

<400> 2000

000

<210> 2001

<400> 2001

000

<210> 2002

<400> 2002

000

<210> 2003

<400> 2003

000

<210> 2004

<400> 2004

000

<210> 2005

<400> 2005

000

<210> 2006

<400> 2006

000

<210> 2007

<400> 2007

000

<210> 2008

<400> 2008

000

<210> 2009

<400> 2009

000

<210> 2010

<400> 2010

000

<210> 2011

<400> 2011

000

<210> 2012

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2012

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2013

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2013

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2014

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2014

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2015

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2015

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2016

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2016

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp

20 25 30

<210> 2017

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2017

His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp

20 25 30

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35

<210> 2018

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2018

Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Trp
20 25 30

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2019

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2019

Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Glu
20 25 30

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2020

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2020

Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Trp
20 25 30

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2021

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2021

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Trp Glu

20 25 30

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35

<210> 2022

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2022

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Glu Gly

20 25 30

Val Glu Leu Cys Trp Gln

35

<210> 2023

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2023

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Gly Val
20 25 30

Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2024

<400> 2024

000

<210> 2025

<400> 2025

000

<210> 2026

<400> 2026

000

<210> 2027

<400> 2027

000

<210> 2028

<400> 2028

000

<210> 2029

<400> 2029

000

<210> 2030

<400> 2030

000

<210> 2031

<400> 2031

000

<210> 2032

<400> 2032

000

<210> 2033

<400> 2033

000

<210> 2034

<400> 2034

000

<210> 2035

<400> 2035

000

<210> 2036

<400> 2036

000

<210> 2037

<400> 2037

000

<210> 2038

<400> 2038

000

<210> 2039

<400> 2039

000

<210> 2040

<400> 2040

000

<210> 2041

<400> 2041

000

<210> 2042

<400> 2042

000

<210> 2043

<400> 2043

000

<210> 2044

<400> 2044

000

<210> 2045

<

211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 2045

Gly Gly Gly Gly

1

<210> 2046

<400> 2046

000

<210> 2047

<400> 2047

000

<210> 2048

<400> 2048

000

<210> 2049

<400> 2049

000

<210> 2050

<400> 2050

000

<210> 2051

<400> 2051

000

<210> 2052

<400> 2052

000

<210> 2053

<400> 2053

000

<210> 2054

<400> 2054

000

<210> 2055

<400> 2055

000

<210> 2056

<400> 2056

000

<210> 2057

<400> 2057

000

<210> 2058

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(42)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222> (23)..(42)

<223> This region may emcompass 1-20 residues

<400> 2058

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Val Val Cys Gln
35 40 45

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55

<210> 2059

<211> 56

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(42)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222

> (23)..(42)

<223> This region may emcompass 1-20 residues

<400> 2059

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp Trp

35 40 45

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55

<210> 2060

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2060

Ile Glu Gly Arg Gly Gly Gln Cys Ile His Trp Asp Ile Glu Thr Leu

1 5 10 15

Leu Ser Cys Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp

20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2061

<

211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2061

Ile Glu Gly Arg Gly Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser

1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Trp Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2062

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2062

Ile Glu Gly Arg Gly Gly Arg Tyr Glu Cys Ala Asp Leu Pro Gly Gly

1 5 10 15

Leu His Cys Glu Phe Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2063

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2063

Arg His Phe Asp Asp Ile Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gln Cys Ala Tyr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2064

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2064

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40 45

<210> 2065

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2065

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala

35 40 45

<210> 2066

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2066

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp

20 25 30

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

35 40

<210> 2067

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2067

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala

35 40 45

<210> 2068

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2068

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40 45

<210> 2069

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2069

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40 45

<210> 2070

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2070

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

35 40

<210> 2071

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2071

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp

20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

35 40

<210> 2072

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2072

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

35 40 45

<210> 2073

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2073

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val
35 40 45

Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
50 55

<210> 2074

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2074

His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Ser Ile Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Ala Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2075

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2075

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Arg His Phe Asp Asp Ile Ile Pro Trp Cys Thr

20 25 30

Leu Asp Pro Gly Ser Leu Gln Cys Ala Tyr Leu

35 40

<210> 2076

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2076

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly His Leu Gly Val Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro

20 25 30

Gly Ser Ile Gln Cys Ala Trp Leu Ala Lys His

35 40

<210> 2077

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2077

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Trp Gln

35

<210> 2078

<211

> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2078

Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe Gly Cys Ile Arg Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2079

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2079

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gln Cys Val His Trp Asp Leu Asp Thr Leu Phe
20 25 30

Gly Cys Ile Arg Glu Gln Leu Glu Leu
35 40

<210> 2080

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2080

Ile Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu His Cys Thr Trp Trp

1 5 10 15

Ala Glu Glu Glu Pro Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2081

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2081

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Ile Arg Ser Cys Leu Trp Gln Pro Gly Ala Leu

20 25 30

His Cys Thr Trp Trp Ala Glu Glu Glu Pro Val

35 40

<210> 2082

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2082

Ile Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Val Trp Leu

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val

20 25 30

Glu Leu Cys Trp Gln

35

<210> 2083

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2083

Val Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Ile Pro Trp Cys Leu Leu Asp Pro Gly Gly Leu

20 25 30

Gln Cys Val Trp Leu

35

<210> 2084

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2084

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly

35 40

<210> 2085

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2085

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

35 40 45

<210> 2086

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2086

Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln

1 5 10 15

Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val

20 25 30

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

35 40 45

<210> 2087

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2087

Gly Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu

1 5 10 15

Gln Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val

20 25 30

Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly Gly

35 40 45

<210> 2088

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2088

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2089

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2089

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

1 5 10 15

Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2090

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2090

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2091

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2091

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

20 25 30

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2092

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2092

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Ile Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2093

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2093

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Val Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2094

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2094

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Ala Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2095

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2095

Gly Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln
1 5 10 15

Cys Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val

20 25 30

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Gly

35 40 45

<210> 2096

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2096

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

20 25 30

Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2097

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2097

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp

20 25 30

Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2098

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2098

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys

20 25 30

Gln Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2099

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2099

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln

20 25 30

Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

35 40

<210> 2100

<211> 43

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2100

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30
Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40
<210> 2101
<211> 41
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 2101
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15
Ala Trp Leu Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30
Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40
<210> 2102
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 2102
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15
Ala Trp Leu Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp
20 25 30
Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40
<210> 2103
<211> 42
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2103

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2104

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2104

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln
20 25 30

Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40

<210> 2105

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2105

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gln Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp
20 25 30
Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35 40
<210> 2106
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 2106
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Glu Gly
20 25 30
Val Glu Leu Cys Trp Gln
35
<210> 2107
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 2107
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Gly Val

20 25 30
Glu Leu Cys Trp Gln
35
<210> 2108
<211> 39
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2108

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Trp Glu
20 25 30

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2109

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2109

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys Gln Asp Trp Gly
20 25 30

Val Glu Leu Cys Trp Gln
35

<210> 2110

<211> 61

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(47)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2110

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val
35 40 45

Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2111

<211> 59

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(46)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2111

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55

<210> 2112

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(45)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any

combination thereof, wherein n is 1-5

<

220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 2112

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys

35 40 45

Gln Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55

<210> 2113

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(47)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any

combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2113

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val

35 40 45

Val Cys Gln Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55 60

<210> 2114

<211> 59

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(46)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2114

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val

35 40 45

Cys Gln Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55

<210> 2115

<211> 61

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(47)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<

220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2115

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val

35 40 45

Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55 60

<210> 2116

<211> 59

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(46)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2116

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2117

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(45)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2117

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys
35 40 45
Gln Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55
<210> 2118
<211> 60
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(47)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5
<220>
<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments
<400> 2118
Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15
Ala Trp Leu Gly Lys His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val
35 40 45
Val Cys Gln Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60
<210> 2119
<211> 59
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(46)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2119

Gly Trp Gly Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Arg Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2120

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(44)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2120

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gln Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln

35 40 45

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55

<210> 2121

<211> 56

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(43)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any

combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 2121

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu

1 5 10 15

Arg Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp

35 40 45

Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55

<210> 2122

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(42)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2122

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp Trp
35 40 45

Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2123

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(44)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2123

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Gly Lys His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln
35 40 45
Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2124
<211> 56
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (19)..(43)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5
<220>
<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments
<400> 2124
Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15
Arg Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp

35 40 45
Trp Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2125
<211> 61
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, P, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(47)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400>

2125

Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val

35 40 45

Val Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55 60

<210> 2126

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222>

(21)..(21)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(46)

<223> <223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2126

Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2127

<211> 59

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(45)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2127

Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala Trp
1 5 10 15

Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys
35 40 45

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2128

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(44)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2128

Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys Ala Trp Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln
35 40 45

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2129

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, P, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<

222> (20)..(20)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Any amino acid or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(46)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any
combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 2129

Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val
35 40 45

Cys Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55 60

<210> 2130

<211> 59

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220

><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, P, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(45)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any

combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 2130

Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys

1 5 10 15

Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys

35 40 45

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln

50 55

<210> 2131

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> A, G, P, S, T, or V
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> F, H, W, or Y
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> A, G, H, K, P, R, S, or T
<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A, G, P, S, or T
<220><221> MOD_RES
<222> (20)..(44)
<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any
combination thereof, wherein n is 1-5

<220>
<223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 2131
Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Xaa Leu Gln Cys
1 5 10 15
Ala Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln
35 40 45

Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55
<210> 2132
<211> 57
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> A, G, P, S, T, or V

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> F, H, W, or Y

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> A, G, H, K, P, R, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> A, G, P, S, or T

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(43)

<223> (G)n, (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n or (GGGGS)n, or any combination thereof, wherein n is 1-5

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 2132

Xaa Xaa Xaa Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Xaa Leu Gln Cys Ala
1 5 10 15

Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Val Cys Gln Asp
35 40 45

Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln
50 55

<210> 2133

<400> 2133

000

<210> 2134

<400> 2134

000

<210> 2135

<400> 2135

000

<210> 2136

<400> 2136

000

<210> 2137

<400> 2137

000

<210> 2138

<400> 2138

000

<210> 2139

<400> 2139

000

<210> 2140

<400> 2140

000

<210> 2141

<400> 2141

000

<210> 2142

<400

> 2142

000

<210> 2143

<400> 2143

000

<210> 2144

<400> 2144

000

<210> 2145

<400> 2145

000

<210> 2146

<400> 2146

000

<210> 2147

<400> 2147

000

<210> 2148

<400> 2148

000

<210> 2149

<400> 2149

000

<210> 2150

<400> 2150

000

<210> 2151

<400> 2151

000

<210> 2152

<400> 2152

000

<210> 2153

<400> 2153

000

<210> 2154

<400> 2154

000

<210> 2155

<400> 2155

000

<210> 2156

<400> 2156

000

<210> 2157

<400> 2157

000

<210> 2158

<400>

2158

000

<210> 2159

<400> 2159

000

<210> 2160

<400> 2160

000

<210> 2161

<400> 2161

000

<210> 2162

<400> 2162

000

<210> 2163

<400> 2163

000

<210> 2164

<400> 2164

000

<210> 2165

<400> 2165

000

<210> 2166

<400> 2166

000

<210> 2167

<400> 2167

000

<210> 2168

<400> 2168

000

<210> 2169

<400> 2169

000

<210> 2170

<400> 2170

000

<210> 2171

<400> 2171

000

<210> 2172

<400> 2172

000

<210> 2173

<400> 2173

000

<210> 2174

<400> 2174

000

<210> 2175

<400> 2175

000

<210> 2176

<400> 2176

000

<210> 2177

<400> 2177

000

<210> 2178

<400> 2178

000

<210> 2179

<400> 2179

000

<210> 2180

<400> 2180

000

<210> 2181

<400> 2181

000

<210> 2182

<400> 2182

000

<210> 2183

<400> 2183

000

<210> 2184

<400> 2184

000

<210> 2185

<400> 2185

000

<210> 2186

<400> 2186

000

<210> 2187

<400> 2187

000

<210> 2188

<400> 2188

000

<210> 2189

<400> 2189

000

<210> 2190

<400> 2190

000

<210> 2191

<400> 2191

000

<210> 2192

<400> 2192

000

<210> 2193

<400> 2193

000

<210> 2194

<400> 2194

000

<210> 2195

<400> 2195

000

<210> 2196

<400> 2196

000

<210> 2197

<400> 2197

000

<210> 2198

<400> 2198

000

<210> 2199

<400> 2199

000

<210> 2200

<400> 2200

000

<210> 2201

<400> 2201

000

<210> 2202

<400> 2202

000

<210> 2203

<400> 2203

000

<210> 2204

<400> 2204

000

<210> 2205

<400> 2205

000

<210> 2206

<400> 2206

000

<

210> 2207

<400> 2207

000

<210> 2208

<400> 2208

000

<210> 2209

<400> 2209

000

<210> 2210

<400> 2210

000

<210> 2211

<400> 2211

000

<210> 2212

<400> 2212

000

<210> 2213

<400> 2213

000

<210> 2214

<400> 2214

000

<210> 2215

<400> 2215

000

<210> 2216

<400> 2216

000

<210> 2217

<400> 2217

000

<210> 2218

<400> 2218

000

<210> 2219

<400> 2219

000

<210> 2220

<400> 2220

000

<210> 2221

<400> 2221

000

<210> 2222

<400> 2222

000

<210

> 2223

<400> 2223

000

<210> 2224

<400> 2224

000

<210> 2225

<400> 2225

000

<210> 2226

<400> 2226

000

<210> 2227

<400> 2227

000

<210> 2228

<400> 2228

000

<210> 2229

<400> 2229

000

<210> 2230

<400> 2230

000

<210> 2231

<400> 2231

000

<210> 2232

<400> 2232

000

<210> 2233

<400> 2233

000

<210> 2234

<400> 2234

000

<210> 2235

<400> 2235

000

<210> 2236

<400> 2236

000

<210> 2237

<400> 2237

000

<210> 2238

<400> 2238

000

<210>

2239

<400> 2239

000

<210> 2240

<400> 2240

000

<210> 2241

<400> 2241

000

<210> 2242

<400> 2242

000

<210> 2243

<400> 2243

000

<210> 2244

<400> 2244

000

<210> 2245

<400> 2245

000

<210> 2246

<400> 2246

000

<210> 2247

<400> 2247

000

<210> 2248

<400> 2248

000

<210> 2249

<400> 2249

000

<210> 2250

<400> 2250

000

<210> 2251

<400> 2251

000

<210> 2252

<400> 2252

000

<210> 2253

<400> 2253

000

<210> 2254

<400> 2254

000

<210> 2255

<400> 2255

000

<210> 2256

<400> 2256

000

<210> 2257

<400> 2257

000

<210> 2258

<400> 2258

000

<210> 2259

<400> 2259

000

<210> 2260

<400> 2260

000

<210> 2261

<400> 2261

000

<210> 2262

<400> 2262

000

<210> 2263

<400> 2263

000

<210> 2264

<400> 2264

000

<210> 2265

<400> 2265

000

<210> 2266

<400> 2266

000

<210> 2267

<400> 2267

000

<210> 2268

<400> 2268

000

<210> 2269

<400> 2269

000

<210> 2270

<400> 2270

000

<210> 2271

<

400> 2271

000

<210> 2272

<400> 2272

000

<210> 2273

<400> 2273

000

<210> 2274

<400> 2274

000

<210> 2275

<400> 2275

000

<210> 2276

<400> 2276

000

<210> 2277

<400> 2277

000

<210> 2278

<400> 2278

000

<210> 2279

<400> 2279

000

<210> 2280

<400> 2280

000

<210> 2281

<400> 2281

000

<210> 2282

<400> 2282

000

<210> 2283

<400> 2283

000

<210> 2284

<400> 2284

000

<210> 2285

<400> 2285

000

<210> 2286

<400> 2286

000

<210> 2287

<400

> 2287

000

<210> 2288

<400> 2288

000

<210> 2289

<400> 2289

000

<210> 2290

<400> 2290

000

<210> 2291

<400> 2291

000

<210> 2292

<400> 2292

000

<210> 2293

<400> 2293

000

<210> 2294

<400> 2294

000

<210> 2295

<400> 2295

000

<210> 2296

<400> 2296

000

<210> 2297

<400> 2297

000

<210> 2298

<400> 2298

000

<210> 2299

<400> 2299

000

<210> 2300

<400> 2300

000

<210> 2301

<400> 2301

000

<210> 2302

<400> 2302

000

<210> 2303

<400>

2303

000

<210> 2304

<400> 2304

000

<210> 2305

<400> 2305

000

<210> 2306

<400> 2306

000

<210> 2307

<400> 2307

000

<210> 2308

<400> 2308

000

<210> 2309

<400> 2309

000

<210> 2310

<400> 2310

000

<210> 2311

<400> 2311

000

<210> 2312

<400> 2312

000

<210> 2313

<400> 2313

000

<210> 2314

<400> 2314

000

<210> 2315

<400> 2315

000

<210> 2316

<400> 2316

000

<210> 2317

<400> 2317

000

<210> 2318

<400> 2318

000

<210> 2319

<400> 2319

000

<210> 2320

<400> 2320

000

<210> 2321

<400> 2321

000

<210> 2322

<400> 2322

000

<210> 2323

<400> 2323

000

<210> 2324

<400> 2324

000

<210> 2325

<400> 2325

000

<210> 2326

<400> 2326

000

<210> 2327

<400> 2327

000

<210> 2328

<400> 2328

000

<210> 2329

<400> 2329

000

<210> 2330

<400> 2330

000

<210> 2331

<400> 2331

000

<210> 2332

<400> 2332

000

<210> 2333

<400> 2333

000

<210> 2334

<400> 2334

000

<210> 2335

<400> 2335

000

<210> 2336

<400> 2336

000

<210> 2337

<400> 2337

000

<210> 2338

<400> 2338

000

<210> 2339

<400> 2339

000

<210> 2340

<400> 2340

000

<210> 2341

<400> 2341

000

<210> 2342

<400> 2342

000

<210> 2343

<400> 2343

000

<210> 2344

<400> 2344

000

<210> 2345

<400> 2345

000

<210> 2346

<400> 2346

000

<210> 2347

<400> 2347

000

<210> 2348

<400> 2348

000

<210> 2349

<400> 2349

000

<210> 2350

<400> 2350

000

<210> 2351

<400> 2351

000

<

210> 2352

<400> 2352

000

<210> 2353

<400> 2353

000

<210> 2354

<400> 2354

000

<210> 2355

<400> 2355

000

<210> 2356

<400> 2356

000

<210> 2357

<400> 2357

000

<210> 2358

<400> 2358

000

<210> 2359

<400> 2359

000

<210> 2360

<400> 2360

000

<210> 2361

<400> 2361

000

<210> 2362

<400> 2362

000

<210> 2363

<400> 2363

000

<210> 2364

<400> 2364

000

<210> 2365

<400> 2365

000

<210> 2366

<400> 2366

000

<210> 2367

<400> 2367

000

<210

> 2368

<400> 2368

000

<210> 2369

<400> 2369

000

<210> 2370

<400> 2370

000

<210> 2371

<400> 2371

000

<210> 2372

<400> 2372

000

<210> 2373

<400> 2373

000

<210> 2374

<400> 2374

000

<210> 2375

<400> 2375

000

<210> 2376

<400> 2376

000

<210> 2377

<400> 2377

000

<210> 2378

<400> 2378

000

<210> 2379

<400> 2379

000

<210> 2380

<400> 2380

000

<210> 2381

<400> 2381

000

<210> 2382

<400> 2382

000

<210> 2383

<400> 2383

000

<210>

2384

<400> 2384

000

<210> 2385

<400> 2385

000

<210> 2386

<400> 2386

000

<210> 2387

<400> 2387

000

<210> 2388

<400> 2388

000

<210> 2389

<400> 2389

000

<210> 2390

<400> 2390

000

<210> 2391

<400> 2391

000

<210> 2392

<400> 2392

000

<210> 2393

<400> 2393

000

<210> 2394

<400> 2394

000

<210> 2395

<400> 2395

000

<210> 2396

<400> 2396

000

<210> 2397

<400> 2397

000

<210> 2398

<400> 2398

000

<210> 2399

<400> 2399

000

<210> 2400

<400> 2400

000

<210> 2401

<400> 2401

000

<210> 2402

<400> 2402

000

<210> 2403

<400> 2403

000

<210> 2404

<400> 2404

000

<210> 2405

<400> 2405

000

<210> 2406

<400> 2406

000

<210> 2407

<400> 2407

000

<210> 2408

<400> 2408

000

<210> 2409

<400> 2409

000

<210> 2410

<400> 2410

000

<210> 2411

<400> 2411

000

<210> 2412

<400> 2412

000

<210> 2413

<400> 2413

000

<210> 2414

<400> 2414

000

<210> 2415

<400> 2415

000

<210> 2416

<

400> 2416

000

<210> 2417

<400> 2417

000

<210> 2418

<400> 2418

000

<210> 2419

<400> 2419

000

<210> 2420

<400> 2420

000

<210> 2421

<400> 2421

000

<210> 2422

<400> 2422

000

<210> 2423

<400> 2423

000

<210> 2424

<400> 2424

000

<210> 2425

<400> 2425

000

<210> 2426

<400> 2426

000

<210> 2427

<400> 2427

000

<210> 2428

<400> 2428

000

<210> 2429

<400> 2429

000

<210> 2430

<400> 2430

000

<210> 2431

<400> 2431

000

<210> 2432

<400

> 2432

000

<210> 2433

<400> 2433

000

<210> 2434

<400> 2434

000

<210> 2435

<400> 2435

000

<210> 2436

<400> 2436

000

<210> 2437

<400> 2437

000

<210> 2438

<400> 2438

000

<210> 2439

<400> 2439

000

<210> 2440

<400> 2440

000

<210> 2441

<400> 2441

000

<210> 2442

<400> 2442

000

<210> 2443

<400> 2443

000

<210> 2444

<400> 2444

000

<210> 2445

<400> 2445

000

<210> 2446

<400> 2446

000

<210> 2447

<400> 2447

000

<210> 2448

<400>

2448

000

<210> 2449

<400> 2449

000

<210> 2450

<400> 2450

000

<210> 2451

<400> 2451

000

<210> 2452

<400> 2452

000

<210> 2453

<400> 2453

000

<210> 2454

<400> 2454

000

<210> 2455

<400> 2455

000

<210> 2456

<400> 2456

000

<210> 2457

<400> 2457

000

<210> 2458

<400> 2458

000

<210> 2459

<400> 2459

000

<210> 2460

<400> 2460

000

<210> 2461

<400> 2461

000

<210> 2462

<400> 2462

000

<210> 2463

<400> 2463

000

<210> 2464

<400> 2464

000

<210> 2465

<400> 2465

000

<210> 2466

<400> 2466

000

<210> 2467

<400> 2467

000

<210> 2468

<400> 2468

000

<210> 2469

<400> 2469

000

<210> 2470

<400> 2470

000

<210> 2471

<400> 2471

000

<210> 2472

<400> 2472

000

<210> 2473

<400> 2473

000

<210> 2474

<400> 2474

000

<210> 2475

<400> 2475

000

<210> 2476

<400> 2476

000

<210> 2477

<400> 2477

000

<210> 2478

<400> 2478

000

<210> 2479

<400> 2479

000

<210> 2480

<400> 2480

000

<210> 2481

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 2481

Asp Leu Ser Asp Leu Ser Thr Phe Trp Leu Ser Gln

1 5 10

<210> 2482

<400> 2482

000

<210> 2483

<400> 2483

000

<210> 2484

<400> 2484

000

<210> 2485

<400> 2485

000

<210> 2486

<400> 2486

000

<210> 2487

<400> 2487

000

<210> 2488

<400> 2488

000

<210> 2489

<400> 2489

000

<210

> 2490

<400> 2490

000

<210> 2491

<400> 2491

000

<210> 2492

<400> 2492

000

<210> 2493

<400> 2493

000

<210> 2494

<400> 2494

000

<210> 2495

<400> 2495

000

<210> 2496

<400> 2496

000

<210> 2497

<400> 2497

000

<210> 2498

<400> 2498

000

<210> 2499

<400> 2499

000

<210> 2500

<400> 2500

000

<210> 2501

<400> 2501

000

<210> 2502

<400> 2502

000

<210> 2503

<400> 2503

000

<210> 2504

<400> 2504

000

<210> 2505

<400> 2505

000

<210>

2506

<400> 2506

000

<210> 2507

<400> 2507

000

<210> 2508

<400> 2508

000

<210> 2509

<400> 2509

000

<210> 2510

<400> 2510

000

<210> 2511

<400> 2511

000

<210> 2512

<400> 2512

000

<210> 2513

<400> 2513

000

<210> 2514

<400> 2514

000

<210> 2515

<400> 2515

000

<210> 2516

<400> 2516

000

<210> 2517

<400> 2517

000

<210> 2518

<400> 2518

000

<210> 2519

<400> 2519

000

<210> 2520

<400> 2520

000

<210> 2521

<400> 2521

000

<210> 2522

<400> 2522

000

<210> 2523

<400> 2523

000

<210> 2524

<400> 2524

000

<210> 2525

<400> 2525

000

<210> 2526

<400> 2526

000

<210> 2527

<400> 2527

000

<210> 2528

<400> 2528

000

<210> 2529

<400> 2529

000

<210> 2530

<400> 2530

000

<210> 2531

<400> 2531

000

<210> 2532

<400> 2532

000

<210> 2533

<400> 2533

000

<210> 2534

<400> 2534

000

<210> 2535

<400> 2535

000

<210> 2536

<400> 2536

000

<210> 2537

<400> 2537

000

<210> 2538

<

400> 2538

000

<210> 2539

<400> 2539

000

<210> 2540

<400> 2540

000

<210> 2541

<400> 2541

000

<210> 2542

<400> 2542

000

<210> 2543

<400> 2543

000

<210> 2544

<400> 2544

000

<210> 2545

<400> 2545

000

<210> 2546

<400> 2546

000

<210> 2547

<400> 2547

000

<210> 2548

<400> 2548

000

<210> 2549

<400> 2549

000

<210> 2550

<400> 2550

000

<210> 2551

<400> 2551

000

<210> 2552

<400> 2552

000

<210> 2553

<400> 2553

000

<210> 2554

<400

> 2554

000

<210> 2555

<400> 2555

000

<210> 2556

<400> 2556

000

<210> 2557

<400> 2557

000

<210> 2558

<400> 2558

000

<210> 2559

<400> 2559

000

<210> 2560

<400> 2560

000

<210> 2561

<400> 2561

000

<210> 2562

<400> 2562

000

<210> 2563

<400> 2563

000

<210> 2564

<400> 2564

000

<210> 2565

<400> 2565

000

<210> 2566

<400> 2566

000

<210> 2567

<400> 2567

000

<210> 2568

<400> 2568

000

<210> 2569

<400> 2569

000

<210> 2570

<400>

2570

000

<210> 2571

<400> 2571

000

<210> 2572

<400> 2572

000

<210> 2573

<400> 2573

000

<210> 2574

<400> 2574

000

<210> 2575

<400> 2575

000

<210> 2576

<400> 2576

000

<210> 2577

<400> 2577

000

<210> 2578

<400> 2578

000

<210> 2579

<400> 2579

000

<210> 2580

<400> 2580

000

<210> 2581

<400> 2581

000

<210> 2582

<400> 2582

000

<210> 2583

<400> 2583

000

<210> 2584

<400> 2584

000

<210> 2585

<400> 2585

000

<210> 2586

<400> 2586

000

<210> 2587

<400> 2587

000

<210> 2588

<400> 2588

000

<210> 2589

<400> 2589

000

<210> 2590

<400> 2590

000

<210> 2591

<400> 2591

000

<210> 2592

<400> 2592

000

<210> 2593

<400> 2593

000

<210> 2594

<400> 2594

000

<210> 2595

<400> 2595

000

<210> 2596

<400> 2596

000

<210> 2597

<400> 2597

000

<210> 2598

<400> 2598

000

<210> 2599

<400> 2599

000

<210> 2600

<400> 2600

000

<210> 2601

<400> 2601

000

<210> 2602

<400> 2602

000

<210> 2603

<400> 2603

000

<210> 2604

<400> 2604

000

<210> 2605

<400> 2605

000

<210> 2606

<400> 2606

000

<210> 2607

<400> 2607

000

<210> 2608

<400> 2608

000

<210> 2609

<400> 2609

000

<210> 2610

<400> 2610

000

<210> 2611

<400> 2611

000

<210> 2612

<400> 2612

000

<210> 2613

<400> 2613

000

<210> 2614

<400> 2614

000

<210> 2615

<400> 2615

000

<210> 2616

<400> 2616

000

<210> 2617

<400> 2617

000

<210> 2618

<400> 2618

000

<

210> 2619

<400> 2619

000

<210> 2620

<400> 2620

000

<210> 2621

<400> 2621

000

<210> 2622

<400> 2622

000

<210> 2623

<400> 2623

000

<210> 2624

<400> 2624

000

<210> 2625

<400> 2625

000

<210> 2626

<400> 2626

000

<210> 2627

<400> 2627

000

<210> 2628

<400> 2628

000

<210> 2629

<400> 2629

000

<210> 2630

<400> 2630

000

<210> 2631

<400> 2631

000

<210> 2632

<400> 2632

000

<210> 2633

<400> 2633

000

<210> 2634

<400> 2634

000

<210

> 2635

<400> 2635

000

<210> 2636

<400> 2636

000

<210> 2637

<400> 2637

000

<210> 2638

<400> 2638

000

<210> 2639

<400> 2639

000

<210> 2640

<400> 2640

000

<210> 2641

<400> 2641

000

<210> 2642

<400> 2642

000

<210> 2643

<400> 2643

000

<210> 2644

<400> 2644

000

<210> 2645

<400> 2645

000

<210> 2646

<400> 2646

000

<210> 2647

<400> 2647

000

<210> 2648

<400> 2648

000

<210> 2649

<400> 2649

000

<210> 2650

<400> 2650

000

<210>

2651

<400> 2651

000

<210> 2652

<400> 2652

000

<210> 2653

<400> 2653

000

<210> 2654

<400> 2654

000

<210> 2655

<400> 2655

000

<210> 2656

<400> 2656

000

<210> 2657

<400> 2657

000

<210> 2658

<400> 2658

000

<210> 2659

<400> 2659

000

<210> 2660

<400> 2660

000

<210> 2661

<400> 2661

000

<210> 2662

<400> 2662

000

<210> 2663

<400> 2663

000

<210> 2664

<400> 2664

000

<210> 2665

<400> 2665

000

<210> 2666

<400> 2666

000

<210> 2667

<400> 2667

000

<210> 2668

<400> 2668

000

<210> 2669

<400> 2669

000

<210> 2670

<400> 2670

000

<210> 2671

<400> 2671

000

<210> 2672

<400> 2672

000

<210> 2673

<400> 2673

000

<210> 2674

<400> 2674

000

<210> 2675

<400> 2675

000

<210> 2676

<400> 2676

000

<210> 2677

<400> 2677

000

<210> 2678

<400> 2678

000

<210> 2679

<400> 2679

000

<210> 2680

<400> 2680

000

<210> 2681

<400> 2681

000

<210> 2682

<400> 2682

000

<210> 2683

<

400> 2683

000

<210> 2684

<400> 2684

000

<210> 2685

<400> 2685

000

<210> 2686

<400> 2686

000

<210> 2687

<400> 2687

000

<210> 2688

<400> 2688

000

<210> 2689

<400> 2689

000

<210> 2690

<400> 2690

000

<210> 2691

<400> 2691

000

<210> 2692

<400> 2692

000

<210> 2693

<400> 2693

000

<210> 2694

<400> 2694

000

<210> 2695

<400> 2695

000

<210> 2696

<400> 2696

000

<210> 2697

<400> 2697

000

<210> 2698

<400> 2698

000

<210> 2699

<400

> 2699

000

<210> 2700

<400> 2700

000

<210> 2701

<400> 2701

000

<210> 2702

<400> 2702

000

<210> 2703

<400> 2703

000

<210> 2704

<400> 2704

000

<210> 2705

<400> 2705

000

<210> 2706

<400> 2706

000

<210> 2707

<400> 2707

000

<210> 2708

<400> 2708

000

<210> 2709

<400> 2709

000

<210> 2710

<400> 2710

000

<210> 2711

<400> 2711

000

<210> 2712

<400> 2712

000

<210> 2713

<400> 2713

000

<210> 2714

<400> 2714

000

<210> 2715

<400>

2715

000

<210> 2716

<400> 2716

000

<210> 2717

<400> 2717

000

<210> 2718

<400> 2718

000

<210> 2719

<400> 2719

000

<210> 2720

<400> 2720

000

<210> 2721

<400> 2721

000

<210> 2722

<400> 2722

000

<210> 2723

<400> 2723

000

<210> 2724

<400> 2724

000

<210> 2725

<400> 2725

000

<210> 2726

<400> 2726

000

<210> 2727

<400> 2727

000

<210> 2728

<400> 2728

000

<210> 2729

<400> 2729

000

<210> 2730

<400> 2730

000

<210> 2731

<400> 2731

000

<210> 2732

<400> 2732

000

<210> 2733

<400> 2733

000

<210> 2734

<400> 2734

000

<210> 2735

<400> 2735

000

<210> 2736

<400> 2736

000

<210> 2737

<400> 2737

000

<210> 2738

<400> 2738

000

<210> 2739

<400> 2739

000

<210> 2740

<400> 2740

000

<210> 2741

<400> 2741

000

<210> 2742

<400> 2742

000

<210> 2743

<400> 2743

000

<210> 2744

<400> 2744

000

<210> 2745

<400> 2745

000

<210> 2746

<400> 2746

000

<210> 2747

<400> 2747

000

<210> 2748

<400> 2748

000

<210> 2749

<400> 2749

000

<210> 2750

<400> 2750

000

<210> 2751

<400> 2751

000

<210> 2752

<400> 2752

000

<210> 2753

<400> 2753

000

<210> 2754

<400> 2754

000

<210> 2755

<400> 2755

000

<210> 2756

<400> 2756

000

<210> 2757

<400> 2757

000

<210> 2758

<400> 2758

000

<210> 2759

<400> 2759

000

<210> 2760

<400> 2760

000

<210> 2761

<400> 2761

000

<210> 2762

<400> 2762

000

<210> 2763

<400> 2763

000

<

210> 2764

<400> 2764

000

<210> 2765

<400> 2765

000

<210> 2766

<400> 2766

000

<210> 2767

<400> 2767

000

<210> 2768

<400> 2768

000

<210> 2769

<400> 2769

000

<210> 2770

<400> 2770

000

<210> 2771

<400> 2771

000

<210> 2772

<400> 2772

000

<210> 2773

<400> 2773

000

<210> 2774

<400> 2774

000

<210> 2775

<400> 2775

000

<210> 2776

<400> 2776

000

<210> 2777

<400> 2777

000

<210> 2778

<400> 2778

000

<210> 2779

<400> 2779

000

<210

> 2780

<400> 2780

000

<210> 2781

<400> 2781

000

<210> 2782

<400> 2782

000

<210> 2783

<400> 2783

000

<210> 2784

<400> 2784

000

<210> 2785

<400> 2785

000

<210> 2786

<400> 2786

000

<210> 2787

<400> 2787

000

<210> 2788

<400> 2788

000

<210> 2789

<400> 2789

000

<210> 2790

<400> 2790

000

<210> 2791

<400> 2791

000

<210> 2792

<400> 2792

000

<210> 2793

<400> 2793

000

<210> 2794

<400> 2794

000

<210> 2795

<400> 2795

000

<210>

2796

<400> 2796

000

<210> 2797

<400> 2797

000

<210> 2798

<400> 2798

000

<210> 2799

<400> 2799

000

<210> 2800

<400> 2800

000

<210> 2801

<400> 2801

000

<210> 2802

<400> 2802

000

<210> 2803

<400> 2803

000

<210> 2804

<400> 2804

000

<210> 2805

<400> 2805

000

<210> 2806

<400> 2806

000

<210> 2807

<400> 2807

000

<210> 2808

<400> 2808

000

<210> 2809

<400> 2809

000

<210> 2810

<400> 2810

000

<210> 2811

<400> 2811

000

<210> 2812

<400> 2812

000

<210> 2813

<400> 2813

000

<210> 2814

<400> 2814

000

<210> 2815

<400> 2815

000

<210> 2816

<400> 2816

000

<210> 2817

<400> 2817

000

<210> 2818

<400> 2818

000

<210> 2819

<400> 2819

000

<210> 2820

<400> 2820

000

<210> 2821

<400> 2821

000

<210> 2822

<400> 2822

000

<210> 2823

<400> 2823

000

<210> 2824

<400> 2824

000

<210> 2825

<400> 2825

000

<210> 2826

<400> 2826

000

<210> 2827

<400> 2827

000

<210> 2828

<

400> 2828

000

<210> 2829

<400> 2829

000

<210> 2830

<400> 2830

000

<210> 2831

<400> 2831

000

<210> 2832

<400> 2832

000

<210> 2833

<400> 2833

000

<210> 2834

<400> 2834

000

<210> 2835

<400> 2835

000

<210> 2836

<400> 2836

000

<210> 2837

<400> 2837

000

<210> 2838

<400> 2838

000

<210> 2839

<400> 2839

000

<210> 2840

<400> 2840

000

<210> 2841

<400> 2841

000

<210> 2842

<400> 2842

000

<210> 2843

<400> 2843

000

<210> 2844

<400

> 2844

000

<210> 2845

<400> 2845

000

<210> 2846

<400> 2846

000

<210> 2847

<400> 2847

000

<210> 2848

<400> 2848

000

<210> 2849

<400> 2849

000

<210> 2850

<400> 2850

000

<210> 2851

<400> 2851

000

<210> 2852

<400> 2852

000

<210> 2853

<400> 2853

000

<210> 2854

<400> 2854

000

<210> 2855

<400> 2855

000

<210> 2856

<400> 2856

000

<210> 2857

<400> 2857

000

<210> 2858

<400> 2858

000

<210> 2859

<400> 2859

000

<210> 2860

<400>

2860

000

<210> 2861

<400> 2861

000

<210> 2862

<400> 2862

000

<210> 2863

<400> 2863

000

<210> 2864

<400> 2864

000

<210> 2865

<400> 2865

000

<210> 2866

<400> 2866

000

<210> 2867

<400> 2867

000

<210> 2868

<400> 2868

000

<210> 2869

<400> 2869

000

<210> 2870

<400> 2870

000

<210> 2871

<400> 2871

000

<210> 2872

<400> 2872

000

<210> 2873

<400> 2873

000

<210> 2874

<400> 2874

000

<210> 2875

<400> 2875

000

<210> 2876

<400> 2876

000

<210> 2877

<400> 2877

000

<210> 2878

<400> 2878

000

<210> 2879

<400> 2879

000

<210> 2880

<400> 2880

000

<210> 2881

<400> 2881

000

<210> 2882

<400> 2882

000

<210> 2883

<400> 2883

000

<210> 2884

<400> 2884

000

<210> 2885

<400> 2885

000

<210> 2886

<400> 2886

000

<210> 2887

<400> 2887

000

<210> 2888

<400> 2888

000

<210> 2889

<400> 2889

000

<210> 2890

<400> 2890

000

<210> 2891

<400> 2891

000

<210> 2892

<400> 2892

000

<210> 2893

<400> 2893

000

<210> 2894

<400> 2894

000

<210> 2895

<400> 2895

000

<210> 2896

<400> 2896

000

<210> 2897

<400> 2897

000

<210> 2898

<400> 2898

000

<210> 2899

<400> 2899

000

<210> 2900

<400> 2900

000

<210> 2901

<400> 2901

000

<210> 2902

<400> 2902

000

<210> 2903

<400> 2903

000

<210> 2904

<400> 2904

000

<210> 2905

<400> 2905

000

<210> 2906

<400> 2906

000

<210> 2907

<400> 2907

000

<210> 2908

<400> 2908

000

<

210> 2909

<400> 2909

000

<210> 2910

<400> 2910

000

<210> 2911

<400> 2911

000

<210> 2912

<400> 2912

000

<210> 2913

<400> 2913

000

<210> 2914

<400> 2914

000

<210> 2915

<400> 2915

000

<210> 2916

<400> 2916

000

<210> 2917

<400> 2917

000

<210> 2918

<400> 2918

000

<210> 2919

<400> 2919

000

<210> 2920

<400> 2920

000

<210> 2921

<400> 2921

000

<210> 2922

<400> 2922

000

<210> 2923

<400> 2923

000

<210> 2924

<400> 2924

000

<210

> 2925

<400> 2925

000

<210> 2926

<400> 2926

000

<210> 2927

<400> 2927

000

<210> 2928

<400> 2928

000

<210> 2929

<400> 2929

000

<210> 2930

<400> 2930

000

<210> 2931

<400> 2931

000

<210> 2932

<400> 2932

000

<210> 2933

<400> 2933

000

<210> 2934

<400> 2934

000

<210> 2935

<400> 2935

000

<210> 2936

<400> 2936

000

<210> 2937

<400> 2937

000

<210> 2938

<400> 2938

000

<210> 2939

<400> 2939

000

<210> 2940

<400> 2940

000

<210>

2941

<400> 2941

000

<210> 2942

<400> 2942

000

<210> 2943

<400> 2943

000

<210> 2944

<400> 2944

000

<210> 2945

<400> 2945

000

<210> 2946

<400> 2946

000

<210> 2947

<400> 2947

000

<210> 2948

<400> 2948

000

<210> 2949

<400> 2949

000

<210> 2950

<400> 2950

000

<210> 2951

<400> 2951

000

<210> 2952

<400> 2952

000

<210> 2953

<400> 2953

000

<210> 2954

<400> 2954

000

<210> 2955

<400> 2955

000

<210> 2956

<400> 2956

000

<210> 2957

<400> 2957

000

<210> 2958

<400> 2958

000

<210> 2959

<400> 2959

000

<210> 2960

<400> 2960

000

<210> 2961

<400> 2961

000

<210> 2962

<400> 2962

000

<210> 2963

<400> 2963

000

<210> 2964

<400> 2964

000

<210> 2965

<400> 2965

000

<210> 2966

<400> 2966

000

<210> 2967

<400> 2967

000

<210> 2968

<400> 2968

000

<210> 2969

<400> 2969

000

<210> 2970

<400> 2970

000

<210> 2971

<400> 2971

000

<210> 2972

<400> 2972

000

<210> 2973

<

400> 2973

000

<210> 2974

<400> 2974

000

<210> 2975

<400> 2975

000

<210> 2976

<400> 2976

000

<210> 2977

<400> 2977

000

<210> 2978

<400> 2978

000

<210> 2979

<400> 2979

000

<210> 2980

<400> 2980

000

<210> 2981

<400> 2981

000

<210> 2982

<400> 2982

000

<210> 2983

<400> 2983

000

<210> 2984

<400> 2984

000

<210> 2985

<400> 2985

000

<210> 2986

<400> 2986

000

<210> 2987

<400> 2987

000

<210> 2988

<400> 2988

000

<210> 2989

<400

> 2989

000

<210> 2990

<400> 2990

000

<210> 2991

<400> 2991

000

<210> 2992

<400> 2992

000

<210> 2993

<400> 2993

000

<210> 2994

<400> 2994

000

<210> 2995

<400> 2995

000

<210> 2996

<400> 2996

000

<210> 2997

<400> 2997

000

<210> 2998

<400> 2998

000

<210> 2999

<400> 2999

000

<210> 3000

<400> 3000

000

<210> 3001

<400> 3001

000

<210> 3002

<400> 3002

000

<210> 3003

<400> 3003

000

<210> 3004

<400> 3004

000

<210> 3005

<400>

3005

000

<210> 3006

<400> 3006

000

<210> 3007

<400> 3007

000

<210> 3008

<400> 3008

000

<210> 3009

<400> 3009

000

<210> 3010

<400> 3010

000

<210> 3011

<400> 3011

000

<210> 3012

<400> 3012

000

<210> 3013

<400> 3013

000

<210> 3014

<400> 3014

000

<210> 3015

<400> 3015

000

<210> 3016

<400> 3016

000

<210> 3017

<400> 3017

000

<210> 3018

<400> 3018

000

<210> 3019

<400> 3019

000

<210> 3020

<400> 3020

000

<210> 3021

<400> 3021

000

<210> 3022

<400> 3022

000

<210> 3023

<400> 3023

000

<210> 3024

<400> 3024

000

<210> 3025

<400> 3025

000

<210> 3026

<400> 3026

000

<210> 3027

<400> 3027

000

<210> 3028

<400> 3028

000

<210> 3029

<400> 3029

000

<210> 3030

<400> 3030

000

<210> 3031

<400> 3031

000

<210> 3032

<400> 3032

000

<210> 3033

<400> 3033

000

<210> 3034

<400> 3034

000

<210> 3035

<400> 3035

000

<210> 3036

<400> 3036

000

<210> 3037

<400> 3037

000

<210> 3038

<400> 3038

000

<210> 3039

<400> 3039

000

<210> 3040

<400> 3040

000

<210> 3041

<400> 3041

000

<210> 3042

<400> 3042

000

<210> 3043

<400> 3043

000

<210> 3044

<400> 3044

000

<210> 3045

<400> 3045

000

<210> 3046

<400> 3046

000

<210> 3047

<400> 3047

000

<210> 3048

<400> 3048

000

<210> 3049

<400> 3049

000

<210> 3050

<400> 3050

000

<210> 3051

<400> 3051

000

<210> 3052

<400> 3052

000

<210> 3053

<400> 3053

000

<

210> 3054

<400> 3054

000

<210> 3055

<400> 3055

000

<210> 3056

<400> 3056

000

<210> 3057

<400> 3057

000

<210> 3058

<400> 3058

000

<210> 3059

<400> 3059

000

<210> 3060

<400> 3060

000

<210> 3061

<400> 3061

000

<210> 3062

<400> 3062

000

<210> 3063

<400> 3063

000

<210> 3064

<400> 3064

000

<210> 3065

<400> 3065

000

<210> 3066

<400> 3066

000

<210> 3067

<400> 3067

000

<210> 3068

<400> 3068

000

<210> 3069

<400> 3069

000

<210

> 3070

<400> 3070

000

<210> 3071

<400> 3071

000

<210> 3072

<400> 3072

000

<210> 3073

<400> 3073

000

<210> 3074

<400> 3074

000

<210> 3075

<400> 3075

000

<210> 3076

<400> 3076

000

<210> 3077

<400> 3077

000

<210> 3078

<400> 3078

000

<210> 3079

<400> 3079

000

<210> 3080

<400> 3080

000

<210> 3081

<400> 3081

000

<210> 3082

<400> 3082

000

<210> 3083

<400> 3083

000

<210> 3084

<400> 3084

000

<210> 3085

<400> 3085

000

<210>

3086

<400> 3086

000

<210> 3087

<400> 3087

000

<210> 3088

<400> 3088

000

<210> 3089

<400> 3089

000

<210> 3090

<400> 3090

000

<210> 3091

<400> 3091

000

<210> 3092

<400> 3092

000

<210> 3093

<400> 3093

000

<210> 3094

<400> 3094

000

<210> 3095

<400> 3095

000

<210> 3096

<400> 3096

000

<210> 3097

<400> 3097

000

<210> 3098

<400> 3098

000

<210> 3099

<400> 3099

000

<210> 3100

<400> 3100

000

<210> 3101

<400> 3101

000

<210> 3102

<400> 3102

000

<210> 3103

<400> 3103

000

<210> 3104

<400> 3104

000

<210> 3105

<400> 3105

000

<210> 3106

<400> 3106

000

<210> 3107

<400> 3107

000

<210> 3108

<400> 3108

000

<210> 3109

<400> 3109

000

<210> 3110

<400> 3110

000

<210> 3111

<400> 3111

000

<210> 3112

<400> 3112

000

<210> 3113

<400> 3113

000

<210> 3114

<400> 3114

000

<210> 3115

<400> 3115

000

<210> 3116

<400> 3116

000

<210> 3117

<400> 3117

000

<210> 3118

<

400> 3118

000

<210> 3119

<400> 3119

000

<210> 3120

<400> 3120

000

<210> 3121

<400> 3121

000

<210> 3122

<400> 3122

000

<210> 3123

<400> 3123

000

<210> 3124

<400> 3124

000

<210> 3125

<400> 3125

000

<210> 3126

<400> 3126

000

<210> 3127

<400> 3127

000

<210> 3128

<400> 3128

000

<210> 3129

<400> 3129

000

<210> 3130

<400> 3130

000

<210> 3131

<400> 3131

000

<210> 3132

<400> 3132

000

<210> 3133

<400> 3133

000

<210> 3134

<400

> 3134

000

<210> 3135

<400> 3135

000

<210> 3136

<400> 3136

000

<210> 3137

<400> 3137

000

<210> 3138

<400> 3138

000

<210> 3139

<400> 3139

000

<210> 3140

<400> 3140

000

<210> 3141

<400> 3141

000

<210> 3142

<400> 3142

000

<210> 3143

<400> 3143

000

<210> 3144

<400> 3144

000

<210> 3145

<400> 3145

000

<210> 3146

<400> 3146

000

<210> 3147

<400> 3147

000

<210> 3148

<400> 3148

000

<210> 3149

<400> 3149

000

<210> 3150

<400>

3150

000

<210> 3151

<400> 3151

000

<210> 3152

<400> 3152

000

<210> 3153

<400> 3153

000

<210> 3154

<400> 3154

000

<210> 3155

<400> 3155

000

<210> 3156

<400> 3156

000

<210> 3157

<400> 3157

000

<210> 3158

<400> 3158

000

<210> 3159

<400> 3159

000

<210> 3160

<400> 3160

000

<210> 3161

<400> 3161

000

<210> 3162

<400> 3162

000

<210> 3163

<400> 3163

000

<210> 3164

<400> 3164

000

<210> 3165

<400> 3165

000

<210> 3166

<400> 3166

000

<210> 3167

<400> 3167

000

<210> 3168

<400> 3168

000

<210> 3169

<400> 3169

000

<210> 3170

<400> 3170

000

<210> 3171

<400> 3171

000

<210> 3172

<400> 3172

000

<210> 3173

<400> 3173

000

<210> 3174

<400> 3174

000

<210> 3175

<400> 3175

000

<210> 3176

<400> 3176

000

<210> 3177

<400> 3177

000

<210> 3178

<400> 3178

000

<210> 3179

<400> 3179

000

<210> 3180

<400> 3180

000

<210> 3181

<400> 3181

000

<210> 3182

<400> 3182

000

<210> 3183

<400> 3183

000

<210> 3184

<400> 3184

000

<210> 3185

<400> 3185

000

<210> 3186

<400> 3186

000

<210> 3187

<400> 3187

000

<210> 3188

<400> 3188

000

<210> 3189

<400> 3189

000

<210> 3190

<400> 3190

000

<210> 3191

<400> 3191

000

<210> 3192

<400> 3192

000

<210> 3193

<400> 3193

000

<210> 3194

<400> 3194

000

<210> 3195

<400> 3195

000

<210> 3196

<400> 3196

000

<210> 3197

<400> 3197

000

<210> 3198

<400> 3198

000

<

210> 3199

<400> 3199

000

<210> 3200

<400> 3200

000

<210> 3201

<400> 3201

000

<210> 3202

<400> 3202

000

<210> 3203

<400> 3203

000

<210> 3204

<400> 3204

000

<210> 3205

<400> 3205

000

<210> 3206

<400> 3206

000

<210> 3207

<400> 3207

000

<210> 3208

<400> 3208

000

<210> 3209

<400> 3209

000

<210> 3210

<400> 3210

000

<210> 3211

<400> 3211

000

<210> 3212

<400> 3212

000

<210> 3213

<400> 3213

000

<210> 3214

<400> 3214

000

<210

> 3215

<400> 3215

000

<210> 3216

<400> 3216

000

<210> 3217

<400> 3217

000

<210> 3218

<400> 3218

000

<210> 3219

<400> 3219

000

<210> 3220

<400> 3220

000

<210> 3221

<400> 3221

000

<210> 3222

<400> 3222

000

<210> 3223

<400> 3223

000

<210> 3224

<400> 3224

000

<210> 3225

<400> 3225

000

<210> 3226

<400> 3226

000

<210> 3227

<400> 3227

000

<210> 3228

<400> 3228

000

<210> 3229

<400> 3229

000

<210> 3230

<400> 3230

000

<210>

3231

<400> 3231

000

<210> 3232

<400> 3232

000

<210> 3233

<400> 3233

000

<210> 3234

<400> 3234

000

<210> 3235

<400> 3235

000

<210> 3236

<400> 3236

000

<210> 3237

<400> 3237

000

<210> 3238

<400> 3238

000

<210> 3239

<400> 3239

000

<210> 3240

<400> 3240

000

<210> 3241

<400> 3241

000

<210> 3242

<400> 3242

000

<210> 3243

<400> 3243

000

<210> 3244

<400> 3244

000

<210> 3245

<400> 3245

000

<210> 3246

<400> 3246

000

<210> 3247

<400> 3247

000

<210> 3248

<400> 3248

000

<210> 3249

<400> 3249

000

<210> 3250

<400> 3250

000

<210> 3251

<400> 3251

000

<210> 3252

<400> 3252

000

<210> 3253

<400> 3253

000

<210> 3254

<400> 3254

000

<210> 3255

<400> 3255

000

<210> 3256

<400> 3256

000

<210> 3257

<400> 3257

000

<210> 3258

<400> 3258

000

<210> 3259

<400> 3259

000

<210> 3260

<400> 3260

000

<210> 3261

<400> 3261

000

<210> 3262

<400> 3262

000

<210> 3263

<

400> 3263

000

<210> 3264

<400> 3264

000

<210> 3265

<400> 3265

000

<210> 3266

<400> 3266

000

<210> 3267

<400> 3267

000

<210> 3268

<400> 3268

000

<210> 3269

<400> 3269

000

<210> 3270

<400> 3270

000

<210> 3271

<400> 3271

000

<210> 3272

<400> 3272

000

<210> 3273

<400> 3273

000

<210> 3274

<400> 3274

000

<210> 3275

<400> 3275

000

<210> 3276

<400> 3276

000

<210> 3277

<400> 3277

000

<210> 3278

<400> 3278

000

<210> 3279

<400

> 3279

000

<210> 3280

<400> 3280

000

<210> 3281

<400> 3281

000

<210> 3282

<400> 3282

000

<210> 3283

<400> 3283

000

<210> 3284

<400> 3284

000

<210> 3285

<400> 3285

000

<210> 3286

<400> 3286

000

<210> 3287

<400> 3287

000

<210> 3288

<400> 3288

000

<210> 3289

<400> 3289

000

<210> 3290

<400> 3290

000

<210> 3291

<400> 3291

000

<210> 3292

<400> 3292

000

<210> 3293

<400> 3293

000

<210> 3294

<400> 3294

000

<210> 3295

<400>

3295

000

<210> 3296

<400> 3296

000

<210> 3297

<400> 3297

000

<210> 3298

<400> 3298

000

<210> 3299

<400> 3299

000

<210> 3300

<400> 3300

000

<210> 3301

<400> 3301

000

<210> 3302

<400> 3302

000

<210> 3303

<400> 3303

000

<210> 3304

<400> 3304

000

<210> 3305

<400> 3305

000

<210> 3306

<400> 3306

000

<210> 3307

<400> 3307

000

<210> 3308

<400> 3308

000

<210> 3309

<400> 3309

000

<210> 3310

<400> 3310

000

<210> 3311

<400> 3311

000

<210> 3312

<400> 3312

000

<210> 3313

<400> 3313

000

<210> 3314

<400> 3314

000

<210> 3315

<400> 3315

000

<210> 3316

<400> 3316

000

<210> 3317

<400> 3317

000

<210> 3318

<400> 3318

000

<210> 3319

<400> 3319

000

<210> 3320

<400> 3320

000

<210> 3321

<400> 3321

000

<210> 3322

<400> 3322

000

<210> 3323

<400> 3323

000

<210> 3324

<400> 3324

000

<210> 3325

<400> 3325

000

<210> 3326

<400> 3326

000

<210> 3327

<400> 3327

000

<210> 3328

<400> 3328

000

<210> 3329

<400> 3329

000

<210> 3330

<400> 3330

000

<210> 3331

<400> 3331

000

<210> 3332

<400> 3332

000

<210> 3333

<400> 3333

000

<210> 3334

<400> 3334

000

<210> 3335

<400> 3335

000

<210> 3336

<400> 3336

000

<210> 3337

<400> 3337

000

<210> 3338

<400> 3338

000

<210> 3339

<400> 3339

000

<210> 3340

<400> 3340

000

<210> 3341

<400> 3341

000

<210> 3342

<400> 3342

000

<210> 3343

<400> 3343

000

<

210> 3344

<400> 3344

000

<210> 3345

<400> 3345

000

<210> 3346

<400> 3346

000

<210> 3347

<400> 3347

000

<210> 3348

<400> 3348

000

<210> 3349

<400> 3349

000

<210> 3350

<400> 3350

000

<210> 3351

<400> 3351

000

<210> 3352

<400> 3352

000

<210> 3353

<400> 3353

000

<210> 3354

<400> 3354

000

<210> 3355

<400> 3355

000

<210> 3356

<400> 3356

000

<210> 3357

<400> 3357

000

<210> 3358

<400> 3358

000

<210> 3359

<400> 3359

000

<210

> 3360

<400> 3360

000

<210> 3361

<400> 3361

000

<210> 3362

<400> 3362

000

<210> 3363

<400> 3363

000

<210> 3364

<400> 3364

000

<210> 3365

<400> 3365

000

<210> 3366

<400> 3366

000

<210> 3367

<400> 3367

000

<210> 3368

<400> 3368

000

<210> 3369

<400> 3369

000

<210> 3370

<400> 3370

000

<210> 3371

<400> 3371

000

<210> 3372

<400> 3372

000

<210> 3373

<400> 3373

000

<210> 3374

<400> 3374

000

<210> 3375

<400> 3375

000

<210>

3376

<400> 3376

000

<210> 3377

<400> 3377

000

<210> 3378

<400> 3378

000

<210> 3379

<400> 3379

000

<210> 3380

<400> 3380

000

<210> 3381

<400> 3381

000

<210> 3382

<400> 3382

000

<210> 3383

<400> 3383

000

<210> 3384

<400> 3384

000

<210> 3385

<400> 3385

000

<210> 3386

<400> 3386

000

<210> 3387

<400> 3387

000

<210> 3388

<400> 3388

000

<210> 3389

<400> 3389

000

<210> 3390

<400> 3390

000

<210> 3391

<400> 3391

000

<210> 3392

<400> 3392

000

<210> 3393

<400> 3393

000

<210> 3394

<400> 3394

000

<210> 3395

<400> 3395

000

<210> 3396

<400> 3396

000

<210> 3397

<400> 3397

000

<210> 3398

<400> 3398

000

<210> 3399

<400> 3399

000

<210> 3400

<400> 3400

000

<210> 3401

<400> 3401

000

<210> 3402

<400> 3402

000

<210> 3403

<400> 3403

000

<210> 3404

<400> 3404

000

<210> 3405

<400> 3405

000

<210> 3406

<400> 3406

000

<210> 3407

<400> 3407

000

<210> 3408

<

400> 3408

000

<210> 3409

<400> 3409

000

<210> 3410

<400> 3410

000

<210> 3411

<400> 3411

000

<210> 3412

<400> 3412

000

<210> 3413

<400> 3413

000

<210> 3414

<400> 3414

000

<210> 3415

<400> 3415

000

<210> 3416

<400> 3416

000

<210> 3417

<400> 3417

000

<210> 3418

<400> 3418

000

<210> 3419

<400> 3419

000

<210> 3420

<400> 3420

000

<210> 3421

<400> 3421

000

<210> 3422

<400> 3422

000

<210> 3423

<400> 3423

000

<210> 3424

<400

> 3424

000

<210> 3425

<400> 3425

000

<210> 3426

<400> 3426

000

<210> 3427

<400> 3427

000

<210> 3428

<400> 3428

000

<210> 3429

<400> 3429

000

<210> 3430

<400> 3430

000

<210> 3431

<400> 3431

000

<210> 3432

<400> 3432

000

<210> 3433

<400> 3433

000

<210> 3434

<400> 3434

000

<210> 3435

<400> 3435

000

<210> 3436

<400> 3436

000

<210> 3437

<400> 3437

000

<210> 3438

<400> 3438

000

<210> 3439

<400> 3439

000

<210> 3440

<400>

3440

000

<210> 3441

<400> 3441

000

<210> 3442

<400> 3442

000

<210> 3443

<400> 3443

000

<210> 3444

<400> 3444

000

<210> 3445

<400> 3445

000

<210> 3446

<400> 3446

000

<210> 3447

<400> 3447

000

<210> 3448

<400> 3448

000

<210> 3449

<400> 3449

000

<210> 3450

<400> 3450

000

<210> 3451

<400> 3451

000

<210> 3452

<400> 3452

000

<210> 3453

<400> 3453

000

<210> 3454

<400> 3454

000

<210> 3455

<400> 3455

000

<210> 3456

<400> 3456

000

<210> 3457

<400> 3457

000

<210> 3458

<400> 3458

000

<210> 3459

<400> 3459

000

<210> 3460

<400> 3460

000

<210> 3461

<400> 3461

000

<210> 3462

<400> 3462

000

<210> 3463

<400> 3463

000

<210> 3464

<400> 3464

000

<210> 3465

<400> 3465

000

<210> 3466

<400> 3466

000

<210> 3467

<400> 3467

000

<210> 3468

<400> 3468

000

<210> 3469

<400> 3469

000

<210> 3470

<400> 3470

000

<210> 3471

<400> 3471

000

<210> 3472

<400> 3472

000

<210> 3473

<400> 3473

000

<210> 3474

<400> 3474

000

<210> 3475

<400> 3475

000

<210> 3476

<400> 3476

000

<210> 3477

<400> 3477

000

<210> 3478

<400> 3478

000

<210> 3479

<400> 3479

000

<210> 3480

<400> 3480

000

<210> 3481

<400> 3481

000

<210> 3482

<400> 3482

000

<210> 3483

<400> 3483

000

<210> 3484

<400> 3484

000

<210> 3485

<400> 3485

000

<210> 3486

<400> 3486

000

<210> 3487

<400> 3487

000

<210> 3488

<400> 3488

000

<

210> 3489

<400> 3489

000

<210> 3490

<400> 3490

000

<210> 3491

<400> 3491

000

<210> 3492

<400> 3492

000

<210> 3493

<400> 3493

000

<210> 3494

<400> 3494

000

<210> 3495

<400> 3495

000

<210> 3496

<400> 3496

000

<210> 3497

<400> 3497

000

<210> 3498

<400> 3498

000

<210> 3499

<400> 3499

000

<210> 3500

<400> 3500

000

<210> 3501

<400> 3501

000

<210> 3502

<400> 3502

000

<210> 3503

<400> 3503

000

<210> 3504

<400> 3504

000

<210

> 3505

<400> 3505

000

<210> 3506

<400> 3506

000

<210> 3507

<400> 3507

000

<210> 3508

<400> 3508

000

<210> 3509

<400> 3509

000

<210> 3510

<400> 3510

000

<210> 3511

<400> 3511

000

<210> 3512

<400> 3512

000

<210> 3513

<400> 3513

000

<210> 3514

<400> 3514

000

<210> 3515

<400> 3515

000

<210> 3516

<400> 3516

000

<210> 3517

<400> 3517

000

<210> 3518

<400> 3518

000

<210> 3519

<400> 3519

000

<210> 3520

<400> 3520

000

<210>

3521

<400> 3521

000

<210> 3522

<400> 3522

000

<210> 3523

<400> 3523

000

<210> 3524

<400> 3524

000

<210> 3525

<400> 3525

000

<210> 3526

<400> 3526

000

<210> 3527

<400> 3527

000

<210> 3528

<400> 3528

000

<210> 3529

<400> 3529

000

<210> 3530

<400> 3530

000

<210> 3531

<400> 3531

000

<210> 3532

<400> 3532

000

<210> 3533

<400> 3533

000

<210> 3534

<400> 3534

000

<210> 3535

<400> 3535

000

<210> 3536

<400> 3536

000

<210> 3537

<400> 3537

000

<210> 3538

<400> 3538

000

<210> 3539

<400> 3539

000

<210> 3540

<400> 3540

000

<210> 3541

<400> 3541

000

<210> 3542

<400> 3542

000

<210> 3543

<400> 3543

000

<210> 3544

<400> 3544

000

<210> 3545

<400> 3545

000

<210> 3546

<400> 3546

000

<210> 3547

<400> 3547

000

<210> 3548

<400> 3548

000

<210> 3549

<400> 3549

000

<210> 3550

<400> 3550

000

<210> 3551

<400> 3551

000

<210> 3552

<400> 3552

000

<210> 3553

<

400> 3553

000

<210> 3554

<400> 3554

000

<210> 3555

<400> 3555

000

<210> 3556

<400> 3556

000

<210> 3557

<400> 3557

000

<210> 3558

<400> 3558

000

<210> 3559

<400> 3559

000

<210> 3560

<400> 3560

000

<210> 3561

<400> 3561

000

<210> 3562

<400> 3562

000

<210> 3563

<400> 3563

000

<210> 3564

<400> 3564

000

<210> 3565

<400> 3565

000

<210> 3566

<400> 3566

000

<210> 3567

<400> 3567

000

<210> 3568

<400> 3568

000

<210> 3569

<400

> 3569

000

<210> 3570

<400> 3570

000

<210> 3571

<400> 3571

000

<210> 3572

<400> 3572

000

<210> 3573

<400> 3573

000

<210> 3574

<400> 3574

000

<210> 3575

<400> 3575

000

<210> 3576

<400> 3576

000

<210> 3577

<400> 3577

000

<210> 3578

<400> 3578

000

<210> 3579

<400> 3579

000

<210> 3580

<400> 3580

000

<210> 3581

<400> 3581

000

<210> 3582

<400> 3582

000

<210> 3583

<400> 3583

000

<210> 3584

<400> 3584

000

<210> 3585

<400>

3585

000

<210> 3586

<400> 3586

000

<210> 3587

<400> 3587

000

<210> 3588

<400> 3588

000

<210> 3589

<400> 3589

000

<210> 3590

<400> 3590

000

<210> 3591

<400> 3591

000

<210> 3592

<400> 3592

000

<210> 3593

<400> 3593

000

<210> 3594

<400> 3594

000

<210> 3595

<400> 3595

000

<210> 3596

<400> 3596

000

<210> 3597

<400> 3597

000

<210> 3598

<400> 3598

000

<210> 3599

<400> 3599

000

<210> 3600

<400> 3600

000

<210> 3601

<400> 3601

000

<210> 3602

<400> 3602

000

<210> 3603

<400> 3603

000

<210> 3604

<400> 3604

000

<210> 3605

<400> 3605

000

<210> 3606

<400> 3606

000

<210> 3607

<400> 3607

000

<210> 3608

<400> 3608

000

<210> 3609

<400> 3609

000

<210> 3610

<400> 3610

000

<210> 3611

<400> 3611

000

<210> 3612

<400> 3612

000

<210> 3613

<400> 3613

000

<210> 3614

<400> 3614

000

<210> 3615

<400> 3615

000

<210> 3616

<400> 3616

000

<210> 3617

<400> 3617

000

<210> 3618

<400> 3618

000

<210> 3619

<400> 3619

000

<210> 3620

<400> 3620

000

<210> 3621

<400> 3621

000

<210> 3622

<400> 3622

000

<210> 3623

<400> 3623

000

<210> 3624

<400> 3624

000

<210> 3625

<400> 3625

000

<210> 3626

<400> 3626

000

<210> 3627

<400> 3627

000

<210> 3628

<400> 3628

000

<210> 3629

<400> 3629

000

<210> 3630

<400> 3630

000

<210> 3631

<400> 3631

000

<210> 3632

<400> 3632

000

<210> 3633

<400> 3633

000

<

210> 3634

<400> 3634

000

<210> 3635

<400> 3635

000

<210> 3636

<400> 3636

000

<210> 3637

<400> 3637

000

<210> 3638

<400> 3638

000

<210> 3639

<400> 3639

000

<210> 3640

<400> 3640

000

<210> 3641

<400> 3641

000

<210> 3642

<400> 3642

000

<210> 3643

<400> 3643

000

<210> 3644

<400> 3644

000

<210> 3645

<400> 3645

000

<210> 3646

<400> 3646

000

<210> 3647

<400> 3647

000

<210> 3648

<400> 3648

000

<210> 3649

<400> 3649

000

<210

> 3650

<400> 3650

000

<210> 3651

<400> 3651

000

<210> 3652

<400> 3652

000

<210> 3653

<400> 3653

000

<210> 3654

<400> 3654

000

<210> 3655

<400> 3655

000

<210> 3656

<400> 3656

000

<210> 3657

<400> 3657

000

<210> 3658

<400> 3658

000

<210> 3659

<400> 3659

000

<210> 3660

<400> 3660

000

<210> 3661

<400> 3661

000

<210> 3662

<400> 3662

000

<210> 3663

<400> 3663

000

<210> 3664

<400> 3664

000

<210> 3665

<400> 3665

000

<210>

3666

<400> 3666

000

<210> 3667

<400> 3667

000

<210> 3668

<400> 3668

000

<210> 3669

<400> 3669

000

<210> 3670

<400> 3670

000

<210> 3671

<400> 3671

000

<210> 3672

<400> 3672

000

<210> 3673

<400> 3673

000

<210> 3674

<400> 3674

000

<210> 3675

<400> 3675

000

<210> 3676

<400> 3676

000

<210> 3677

<400> 3677

000

<210> 3678

<400> 3678

000

<210> 3679

<400> 3679

000

<210> 3680

<400> 3680

000

<210> 3681

<400> 3681

000

<210> 3682

<400> 3682

000

<210> 3683

<400> 3683

000

<210> 3684

<400> 3684

000

<210> 3685

<400> 3685

000

<210> 3686

<400> 3686

000

<210> 3687

<400> 3687

000

<210> 3688

<400> 3688

000

<210> 3689

<400> 3689

000

<210> 3690

<400> 3690

000

<210> 3691

<400> 3691

000

<210> 3692

<400> 3692

000

<210> 3693

<400> 3693

000

<210> 3694

<400> 3694

000

<210> 3695

<400> 3695

000

<210> 3696

<400> 3696

000

<210> 3697

<400> 3697

000

<210> 3698

<

400> 3698

000

<210> 3699

<400> 3699

000

<210> 3700

<400> 3700

000

<210> 3701

<400> 3701

000

<210> 3702

<400> 3702

000

<210> 3703

<400> 3703

000

<210> 3704

<400> 3704

000

<210> 3705

<400> 3705

000

<210> 3706

<400> 3706

000

<210> 3707

<400> 3707

000

<210> 3708

<400> 3708

000

<210> 3709

<400> 3709

000

<210> 3710

<400> 3710

000

<210> 3711

<400> 3711

000

<210> 3712

<400> 3712

000

<210> 3713

<400> 3713

000

<210> 3714

<400

> 3714

000

<210> 3715

<400> 3715

000

<210> 3716

<400> 3716

000

<210> 3717

<400> 3717

000

<210> 3718

<400> 3718

000

<210> 3719

<400> 3719

000

<210> 3720

<400> 3720

000

<210> 3721

<400> 3721

000

<210> 3722

<400> 3722

000

<210> 3723

<400> 3723

000

<210> 3724

<400> 3724

000

<210> 3725

<400> 3725

000

<210> 3726

<400> 3726

000

<210> 3727

<400> 3727

000

<210> 3728

<400> 3728

000

<210> 3729

<400> 3729

000

<210> 3730

<400>

3730

000

<210> 3731

<400> 3731

000

<210> 3732

<400> 3732

000

<210> 3733

<400> 3733

000

<210> 3734

<400> 3734

000

<210> 3735

<400> 3735

000

<210> 3736

<400> 3736

000

<210> 3737

<400> 3737

000

<210> 3738

<400> 3738

000

<210> 3739

<400> 3739

000

<210> 3740

<400> 3740

000

<210> 3741

<400> 3741

000

<210> 3742

<400> 3742

000

<210> 3743

<400> 3743

000

<210> 3744

<400> 3744

000

<210> 3745

<400> 3745

000

<210> 3746

<400> 3746

000

<210> 3747

<400> 3747

000

<210> 3748

<400> 3748

000

<210> 3749

<400> 3749

000

<210> 3750

<400> 3750

000

<210> 3751

<400> 3751

000

<210> 3752

<400> 3752

000

<210> 3753

<400> 3753

000

<210> 3754

<400> 3754

000

<210> 3755

<400> 3755

000

<210> 3756

<400> 3756

000

<210> 3757

<400> 3757

000

<210> 3758

<400> 3758

000

<210> 3759

<400> 3759

000

<210> 3760

<400> 3760

000

<210> 3761

<400> 3761

000

<210> 3762

<400> 3762

000

<210> 3763

<400> 3763

000

<210> 3764

<400> 3764

000

<210> 3765

<400> 3765

000

<210> 3766

<400> 3766

000

<210> 3767

<400> 3767

000

<210> 3768

<400> 3768

000

<210> 3769

<400> 3769

000

<210> 3770

<400> 3770

000

<210> 3771

<400> 3771

000

<210> 3772

<400> 3772

000

<210> 3773

<400> 3773

000

<210> 3774

<400> 3774

000

<210> 3775

<400> 3775

000

<210> 3776

<400> 3776

000

<210> 3777

<400> 3777

000

<210> 3778

<400> 3778

000

<

210> 3779

<400> 3779

000

<210> 3780

<400> 3780

000

<210> 3781

<400> 3781

000

<210> 3782

<400> 3782

000

<210> 3783

<400> 3783

000

<210> 3784

<400> 3784

000

<210> 3785

<400> 3785

000

<210> 3786

<400> 3786

000

<210> 3787

<400> 3787

000

<210> 3788

<400> 3788

000

<210> 3789

<400> 3789

000

<210> 3790

<400> 3790

000

<210> 3791

<400> 3791

000

<210> 3792

<400> 3792

000

<210> 3793

<400> 3793

000

<210> 3794

<400> 3794

000

<210

> 3795

<400> 3795

000

<210> 3796

<400> 3796

000

<210> 3797

<400> 3797

000

<210> 3798

<400> 3798

000

<210> 3799

<400> 3799

000

<210> 3800

<400> 3800

000

<210> 3801

<400> 3801

000

<210> 3802

<400> 3802

000

<210> 3803

<400> 3803

000

<210> 3804

<400> 3804

000

<210> 3805

<400> 3805

000

<210> 3806

<400> 3806

000

<210> 3807

<400> 3807

000

<210> 3808

<400> 3808

000

<210> 3809

<400> 3809

000

<210> 3810

<400> 3810

000

<210>

3811

<400> 3811

000

<210> 3812

<400> 3812

000

<210> 3813

<400> 3813

000

<210> 3814

<400> 3814

000

<210> 3815

<400> 3815

000

<210> 3816

<400> 3816

000

<210> 3817

<400> 3817

000

<210> 3818

<400> 3818

000

<210> 3819

<400> 3819

000

<210> 3820

<400> 3820

000

<210> 3821

<400> 3821

000

<210> 3822

<400> 3822

000

<210> 3823

<400> 3823

000

<210> 3824

<400> 3824

000

<210> 3825

<400> 3825

000

<210> 3826

<400> 3826

000

<210> 3827

<400> 3827

000

<210> 3828

<400> 3828

000

<210> 3829

<400> 3829

000

<210> 3830

<400> 3830

000

<210> 3831

<400> 3831

000

<210> 3832

<400> 3832

000

<210> 3833

<400> 3833

000

<210> 3834

<400> 3834

000

<210> 3835

<400> 3835

000

<210> 3836

<400> 3836

000

<210> 3837

<400> 3837

000

<210> 3838

<400> 3838

000

<210> 3839

<400> 3839

000

<210> 3840

<400> 3840

000

<210> 3841

<400> 3841

000

<210> 3842

<400> 3842

000

<210> 3843

<

400> 3843

000

<210> 3844

<400> 3844

000

<210> 3845

<400> 3845

000

<210> 3846

<400> 3846

000

<210> 3847

<400> 3847

000

<210> 3848

<400> 3848

000

<210> 3849

<400> 3849

000

<210> 3850

<400> 3850

000

<210> 3851

<400> 3851

000

<210> 3852

<400> 3852

000

<210> 3853

<400> 3853

000

<210> 3854

<400> 3854

000

<210> 3855

<400> 3855

000

<210> 3856

<400> 3856

000

<210> 3857

<400> 3857

000

<210> 3858

<400> 3858

000

<210> 3859

<400

> 3859

000

<210> 3860

<400> 3860

000

<210> 3861

<400> 3861

000

<210> 3862

<400> 3862

000

<210> 3863

<400> 3863

000

<210> 3864

<400> 3864

000

<210> 3865

<400> 3865

000

<210> 3866

<400> 3866

000

<210> 3867

<400> 3867

000

<210> 3868

<400> 3868

000

<210> 3869

<400> 3869

000

<210> 3870

<400> 3870

000

<210> 3871

<400> 3871

000

<210> 3872

<400> 3872

000

<210> 3873

<400> 3873

000

<210> 3874

<400> 3874

000

<210> 3875

<400>

3875

000

<210> 3876

<400> 3876

000

<210> 3877

<400> 3877

000

<210> 3878

<400> 3878

000

<210> 3879

<400> 3879

000

<210> 3880

<400> 3880

000

<210> 3881

<400> 3881

000

<210> 3882

<400> 3882

000

<210> 3883

<400> 3883

000

<210> 3884

<400> 3884

000

<210> 3885

<400> 3885

000

<210> 3886

<400> 3886

000

<210> 3887

<400> 3887

000

<210> 3888

<400> 3888

000

<210> 3889

<400> 3889

000

<210> 3890

<400> 3890

000

<210> 3891

<400> 3891

000

<210> 3892

<400> 3892

000

<210> 3893

<400> 3893

000

<210> 3894

<400> 3894

000

<210> 3895

<400> 3895

000

<210> 3896

<400> 3896

000

<210> 3897

<400> 3897

000

<210> 3898

<400> 3898

000

<210> 3899

<400> 3899

000

<210> 3900

<400> 3900

000

<210> 3901

<400> 3901

000

<210> 3902

<400> 3902

000

<210> 3903

<400> 3903

000

<210> 3904

<400> 3904

000

<210> 3905

<400> 3905

000

<210> 3906

<400> 3906

000

<210> 3907

<400> 3907

000

<210> 3908

<400> 3908

000

<210> 3909

<400> 3909

000

<210> 3910

<400> 3910

000

<210> 3911

<400> 3911

000

<210> 3912

<400> 3912

000

<210> 3913

<400> 3913

000

<210> 3914

<400> 3914

000

<210> 3915

<400> 3915

000

<210> 3916

<400> 3916

000

<210> 3917

<400> 3917

000

<210> 3918

<400> 3918

000

<210> 3919

<400> 3919

000

<210> 3920

<400> 3920

000

<210> 3921

<400> 3921

000

<210> 3922

<400> 3922

000

<210> 3923

<400> 3923

000

<

210> 3924

<400> 3924

000

<210> 3925

<400> 3925

000

<210> 3926

<400> 3926

000

<210> 3927

<400> 3927

000

<210> 3928

<400> 3928

000

<210> 3929

<400> 3929

000

<210> 3930

<400> 3930

000

<210> 3931

<400> 3931

000

<210> 3932

<400> 3932

000

<210> 3933

<400> 3933

000

<210> 3934

<400> 3934

000

<210> 3935

<400> 3935

000

<210> 3936

<400> 3936

000

<210> 3937

<400> 3937

000

<210> 3938

<400> 3938

000

<210> 3939

<400> 3939

000

<210

> 3940

<400> 3940

000

<210> 3941

<400> 3941

000

<210> 3942

<400> 3942

000

<210> 3943

<400> 3943

000

<210> 3944

<400> 3944

000

<210> 3945

<400> 3945

000

<210> 3946

<400> 3946

000

<210> 3947

<400> 3947

000

<210> 3948

<400> 3948

000

<210> 3949

<400> 3949

000

<210> 3950

<400> 3950

000

<210> 3951

<400> 3951

000

<210> 3952

<400> 3952

000

<210> 3953

<400> 3953

000

<210> 3954

<400> 3954

000

<210> 3955

<400> 3955

000

<210>

3956

<400> 3956

000

<210> 3957

<400> 3957

000

<210> 3958

<400> 3958

000

<210> 3959

<400> 3959

000

<210> 3960

<400> 3960

000

<210> 3961

<400> 3961

000

<210> 3962

<400> 3962

000

<210> 3963

<400> 3963

000

<210> 3964

<400> 3964

000

<210> 3965

<400> 3965

000

<210> 3966

<400> 3966

000

<210> 3967

<400> 3967

000

<210> 3968

<400> 3968

000

<210> 3969

<400> 3969

000

<210> 3970

<400> 3970

000

<210> 3971

<400> 3971

000

<210> 3972

<400> 3972

000

<210> 3973

<400> 3973

000

<210> 3974

<400> 3974

000

<210> 3975

<400> 3975

000

<210> 3976

<400> 3976

000

<210> 3977

<400> 3977

000

<210> 3978

<400> 3978

000

<210> 3979

<400> 3979

000

<210> 3980

<400> 3980

000

<210> 3981

<400> 3981

000

<210> 3982

<400> 3982

000

<210> 3983

<400> 3983

000

<210> 3984

<400> 3984

000

<210> 3985

<400> 3985

000

<210> 3986

<400> 3986

000

<210> 3987

<400> 3987

000

<210> 3988

<

400> 3988

000

<210> 3989

<400> 3989

000

<210> 3990

<400> 3990

000

<210> 3991

<400> 3991

000

<210> 3992

<400> 3992

000

<210> 3993

<400> 3993

000

<210> 3994

<400> 3994

000

<210> 3995

<400> 3995

000

<210> 3996

<400> 3996

000

<210> 3997

<400> 3997

000

<210> 3998

<400> 3998

000

<210> 3999

<400> 3999

000

<210> 4000

<400> 4000

000

<210> 4001

<400> 4001

000

<210> 4002

<400> 4002

000

<210> 4003

<400> 4003

000

<210> 4004

<400

> 4004

000

<210> 4005

<400> 4005

000

<210> 4006

<400> 4006

000

<210> 4007

<400> 4007

000

<210> 4008

<400> 4008

000

<210> 4009

<400> 4009

000

<210> 4010

<400> 4010

000

<210> 4011

<400> 4011

000

<210> 4012

<400> 4012

000

<210> 4013

<400> 4013

000

<210> 4014

<400> 4014

000

<210> 4015

<400> 4015

000

<210> 4016

<400> 4016

000

<210> 4017

<400> 4017

000

<210> 4018

<400> 4018

000

<210> 4019

<400> 4019

000

<210> 4020

<400>

4020

000

<210> 4021

<400> 4021

000

<210> 4022

<400> 4022

000

<210> 4023

<400> 4023

000

<210> 4024

<400> 4024

000

<210> 4025

<400> 4025

000

<210> 4026

<400> 4026

000

<210> 4027

<400> 4027

000

<210> 4028

<400> 4028

000

<210> 4029

<400> 4029

000

<210> 4030

<400> 4030

000

<210> 4031

<400> 4031

000

<210> 4032

<400> 4032

000

<210> 4033

<400> 4033

000

<210> 4034

<400> 4034

000

<210> 4035

<400> 4035

000

<210> 4036

<400> 4036

000

<210> 4037

<400> 4037

000

<210> 4038

<400> 4038

000

<210> 4039

<400> 4039

000

<210> 4040

<400> 4040

000

<210> 4041

<400> 4041

000

<210> 4042

<400> 4042

000

<210> 4043

<400> 4043

000

<210> 4044

<400> 4044

000

<210> 4045

<400> 4045

000

<210> 4046

<400> 4046

000

<210> 4047

<400> 4047

000

<210> 4048

<400> 4048

000

<210> 4049

<400> 4049

000

<210> 4050

<400> 4050

000

<210> 4051

<400> 4051

000

<210> 4052

<400> 4052

000

<210> 4053

<400> 4053

000

<210> 4054

<400> 4054

000

<210> 4055

<400> 4055

000

<210> 4056

<400> 4056

000

<210> 4057

<400> 4057

000

<210> 4058

<400> 4058

000

<210> 4059

<400> 4059

000

<210> 4060

<400> 4060

000

<210> 4061

<400> 4061

000

<210> 4062

<400> 4062

000

<210> 4063

<400> 4063

000

<210> 4064

<400> 4064

000

<210> 4065

<400> 4065

000

<210> 4066

<400> 4066

000

<210> 4067

<400> 4067

000

<210> 4068

<400> 4068

000

<

210> 4069

<400> 4069

000

<210> 4070

<400> 4070

000

<210> 4071

<400> 4071

000

<210> 4072

<400> 4072

000

<210> 4073

<400> 4073

000

<210> 4074

<400> 4074

000

<210> 4075

<400> 4075

000

<210> 4076

<400> 4076

000

<210> 4077

<400> 4077

000

<210> 4078

<400> 4078

000

<210> 4079

<400> 4079

000

<210> 4080

<400> 4080

000

<210> 4081

<400> 4081

000

<210> 4082

<400> 4082

000

<210> 4083

<400> 4083

000

<210> 4084

<400> 4084

000

<210

> 4085

<400> 4085

000

<210> 4086

<400> 4086

000

<210> 4087

<400> 4087

000

<210> 4088

<400> 4088

000

<210> 4089

<400> 4089

000

<210> 4090

<400> 4090

000

<210> 4091

<400> 4091

000

<210> 4092

<400> 4092

000

<210> 4093

<400> 4093

000

<210> 4094

<400> 4094

000

<210> 4095

<400> 4095

000

<210> 4096

<400> 4096

000

<210> 4097

<400> 4097

000

<210> 4098

<400> 4098

000

<210> 4099

<400> 4099

000

<210> 4100

<400> 4100

000

<210>

4101

<400> 4101

000

<210> 4102

<400> 4102

000

<210> 4103

<400> 4103

000

<210> 4104

<400> 4104

000

<210> 4105

<400> 4105

000

<210> 4106

<400> 4106

000

<210> 4107

<400> 4107

000

<210> 4108

<400> 4108

000

<210> 4109

<400> 4109

000

<210> 4110

<400> 4110

000

<210> 4111

<400> 4111

000

<210> 4112

<400> 4112

000

<210> 4113

<400> 4113

000

<210> 4114

<400> 4114

000

<210> 4115

<400> 4115

000

<210> 4116

<400> 4116

000

<210> 4117

<400> 4117

000

<210> 4118

<400> 4118

000

<210> 4119

<400> 4119

000

<210> 4120

<400> 4120

000

<210> 4121

<400> 4121

000

<210> 4122

<400> 4122

000

<210> 4123

<400> 4123

000

<210> 4124

<400> 4124

000

<210> 4125

<400> 4125

000

<210> 4126

<400> 4126

000

<210> 4127

<400> 4127

000

<210> 4128

<400> 4128

000

<210> 4129

<400> 4129

000

<210> 4130

<400> 4130

000

<210> 4131

<400> 4131

000

<210> 4132

<400> 4132

000

<210> 4133

<

400> 4133

000

<210> 4134

<400> 4134

000

<210> 4135

<400> 4135

000

<210> 4136

<400> 4136

000

<210> 4137

<400> 4137

000

<210> 4138

<400> 4138

000

<210> 4139

<400> 4139

000

<210> 4140

<400> 4140

000

<210> 4141

<400> 4141

000

<210> 4142

<400> 4142

000

<210> 4143

<400> 4143

000

<210> 4144

<400> 4144

000

<210> 4145

<400> 4145

000

<210> 4146

<400> 4146

000

<210> 4147

<400> 4147

000

<210> 4148

<400> 4148

000

<210> 4149

<400

> 4149

000

<210> 4150

<400> 4150

000

<210> 4151

<400> 4151

000

<210> 4152

<400> 4152

000

<210> 4153

<400> 4153

000

<210> 4154

<400> 4154

000

<210> 4155

<400> 4155

000

<210> 4156

<400> 4156

000

<210> 4157

<400> 4157

000

<210> 4158

<400> 4158

000

<210> 4159

<400> 4159

000

<210> 4160

<400> 4160

000

<210> 4161

<400> 4161

000

<210> 4162

<400> 4162

000

<210> 4163

<400> 4163

000

<210> 4164

<400> 4164

000

<210> 4165

<400>

4165

000

<210> 4166

<400> 4166

000

<210> 4167

<400> 4167

000

<210> 4168

<400> 4168

000

<210> 4169

<400> 4169

000

<210> 4170

<400> 4170

000

<210> 4171

<400> 4171

000

<210> 4172

<400> 4172

000

<210> 4173

<400> 4173

000

<210> 4174

<400> 4174

000

<210> 4175

<400> 4175

000

<210> 4176

<400> 4176

000

<210> 4177

<400> 4177

000

<210> 4178

<400> 4178

000

<210> 4179

<400> 4179

000

<210> 4180

<400> 4180

000

<210> 4181

<400> 4181

000

<210> 4182

<400> 4182

000

<210> 4183

<400> 4183

000

<210> 4184

<400> 4184

000

<210> 4185

<400> 4185

000

<210> 4186

<400> 4186

000

<210> 4187

<400> 4187

000

<210> 4188

<400> 4188

000

<210> 4189

<400> 4189

000

<210> 4190

<400> 4190

000

<210> 4191

<400> 4191

000

<210> 4192

<400> 4192

000

<210> 4193

<400> 4193

000

<210> 4194

<400> 4194

000

<210> 4195

<400> 4195

000

<210> 4196

<400> 4196

000

<210> 4197

<400> 4197

000

<210> 4198

<400> 4198

000

<210> 4199

<400> 4199

000

<210> 4200

<400> 4200

000

<210> 4201

<400> 4201

000

<210> 4202

<400> 4202

000

<210> 4203

<400> 4203

000

<210> 4204

<400> 4204

000

<210> 4205

<400> 4205

000

<210> 4206

<400> 4206

000

<210> 4207

<400> 4207

000

<210> 4208

<400> 4208

000

<210> 4209

<400> 4209

000

<210> 4210

<400> 4210

000

<210> 4211

<400> 4211

000

<210> 4212

<400> 4212

000

<210> 4213

<400> 4213

000

<

210> 4214

<400> 4214

000

<210> 4215

<400> 4215

000

<210> 4216

<400> 4216

000

<210> 4217

<400> 4217

000

<210> 4218

<400> 4218

000

<210> 4219

<400> 4219

000

<210> 4220

<400> 4220

000

<210> 4221

<400> 4221

000

<210> 4222

<400> 4222

000

<210> 4223

<400> 4223

000

<210> 4224

<400> 4224

000

<210> 4225

<400> 4225

000

<210> 4226

<400> 4226

000

<210> 4227

<400> 4227

000

<210> 4228

<400> 4228

000

<210> 4229

<400> 4229

000

<210

> 4230

<400> 4230

000

<210> 4231

<400> 4231

000

<210> 4232

<400> 4232

000

<210> 4233

<400> 4233

000

<210> 4234

<400> 4234

000

<210> 4235

<400> 4235

000

<210> 4236

<400> 4236

000

<210> 4237

<400> 4237

000

<210> 4238

<400> 4238

000

<210> 4239

<400> 4239

000

<210> 4240

<400> 4240

000

<210> 4241

<400> 4241

000

<210> 4242

<400> 4242

000

<210> 4243

<400> 4243

000

<210> 4244

<400> 4244

000

<210> 4245

<400> 4245

000

<210>

4246

<400> 4246

000

<210> 4247

<400> 4247

000

<210> 4248

<400> 4248

000

<210> 4249

<400> 4249

000

<210> 4250

<400> 4250

000

<210> 4251

<400> 4251

000

<210> 4252

<400> 4252

000

<210> 4253

<400> 4253

000

<210> 4254

<400> 4254

000

<210> 4255

<400> 4255

000

<210> 4256

<400> 4256

000

<210> 4257

<400> 4257

000

<210> 4258

<400> 4258

000

<210> 4259

<400> 4259

000

<210> 4260

<400> 4260

000

<210> 4261

<400> 4261

000

<210> 4262

<400> 4262

000

<210> 4263

<400> 4263

000

<210> 4264

<400> 4264

000

<210> 4265

<400> 4265

000

<210> 4266

<400> 4266

000

<210> 4267

<400> 4267

000

<210> 4268

<400> 4268

000

<210> 4269

<400> 4269

000

<210> 4270

<400> 4270

000

<210> 4271

<400> 4271

000

<210> 4272

<400> 4272

000

<210> 4273

<400> 4273

000

<210> 4274

<400> 4274

000

<210> 4275

<400> 4275

000

<210> 4276

<400> 4276

000

<210> 4277

<400> 4277

000

<210> 4278

<

400> 4278

000

<210> 4279

<400> 4279

000

<210> 4280

<400> 4280

000

<210> 4281

<400> 4281

000

<210> 4282

<400> 4282

000

<210> 4283

<400> 4283

000

<210> 4284

<400> 4284

000

<210> 4285

<400> 4285

000

<210> 4286

<400> 4286

000

<210> 4287

<400> 4287

000

<210> 4288

<400> 4288

000

<210> 4289

<400> 4289

000

<210> 4290

<400> 4290

000

<210> 4291

<400> 4291

000

<210> 4292

<400> 4292

000

<210> 4293

<400> 4293

000

<210> 4294

<400

> 4294

000

<210> 4295

<400> 4295

000

<210> 4296

<400> 4296

000

<210> 4297

<400> 4297

000

<210> 4298

<400> 4298

000

<210> 4299

<400> 4299

000

<210> 4300

<400> 4300

000

<210> 4301

<400> 4301

000

<210> 4302

<400> 4302

000

<210> 4303

<400> 4303

000

<210> 4304

<400> 4304

000

<210> 4305

<400> 4305

000

<210> 4306

<400> 4306

000

<210> 4307

<400> 4307

000

<210> 4308

<400> 4308

000

<210> 4309

<400> 4309

000

<210> 4310

<400>

4310

000

<210> 4311

<400> 4311

000

<210> 4312

<400> 4312

000

<210> 4313

<400> 4313

000

<210> 4314

<400> 4314

000

<210> 4315

<400> 4315

000

<210> 4316

<400> 4316

000

<210> 4317

<400> 4317

000

<210> 4318

<400> 4318

000

<210> 4319

<400> 4319

000

<210> 4320

<400> 4320

000

<210> 4321

<400> 4321

000

<210> 4322

<400> 4322

000

<210> 4323

<400> 4323

000

<210> 4324

<400> 4324

000

<210> 4325

<400> 4325

000

<210> 4326

<400> 4326

000

<210> 4327

<400> 4327

000

<210> 4328

<400> 4328

000

<210> 4329

<400> 4329

000

<210> 4330

<400> 4330

000

<210> 4331

<400> 4331

000

<210> 4332

<400> 4332

000

<210> 4333

<400> 4333

000

<210> 4334

<400> 4334

000

<210> 4335

<400> 4335

000

<210> 4336

<400> 4336

000

<210> 4337

<400> 4337

000

<210> 4338

<400> 4338

000

<210> 4339

<400> 4339

000

<210> 4340

<400> 4340

000

<210> 4341

<400> 4341

000

<210> 4342

<400> 4342

000

<210> 4343

<400> 4343

000

<210> 4344

<400> 4344

000

<210> 4345

<400> 4345

000

<210> 4346

<400> 4346

000

<210> 4347

<400> 4347

000

<210> 4348

<400> 4348

000

<210> 4349

<400> 4349

000

<210> 4350

<400> 4350

000

<210> 4351

<400> 4351

000

<210> 4352

<400> 4352

000

<210> 4353

<400> 4353

000

<210> 4354

<400> 4354

000

<210> 4355

<400> 4355

000

<210> 4356

<400> 4356

000

<210> 4357

<400> 4357

000

<210> 4358

<400> 4358

000

<

210> 4359

<400> 4359

000

<210> 4360

<400> 4360

000

<210> 4361

<400> 4361

000

<210> 4362

<400> 4362

000

<210> 4363

<400> 4363

000

<210> 4364

<400> 4364

000

<210> 4365

<400> 4365

000

<210> 4366

<400> 4366

000

<210> 4367

<400> 4367

000

<210> 4368

<400> 4368

000

<210> 4369

<400> 4369

000

<210> 4370

<400> 4370

000

<210> 4371

<400> 4371

000

<210> 4372

<400> 4372

000

<210> 4373

<400> 4373

000

<210> 4374

<400> 4374

000

<210

> 4375

<400> 4375

000

<210> 4376

<400> 4376

000

<210> 4377

<400> 4377

000

<210> 4378

<400> 4378

000

<210> 4379

<400> 4379

000

<210> 4380

<400> 4380

000

<210> 4381

<400> 4381

000

<210> 4382

<400> 4382

000

<210> 4383

<400> 4383

000

<210> 4384

<400> 4384

000

<210> 4385

<400> 4385

000

<210> 4386

<400> 4386

000

<210> 4387

<400> 4387

000

<210> 4388

<400> 4388

000

<210> 4389

<400> 4389

000

<210> 4390

<400> 4390

000

<210>

4391

<400> 4391

000

<210> 4392

<400> 4392

000

<210> 4393

<400> 4393

000

<210> 4394

<400> 4394

000

<210> 4395

<400> 4395

000

<210> 4396

<400> 4396

000

<210> 4397

<400> 4397

000

<210> 4398

<400> 4398

000

<210> 4399

<400> 4399

000

<210> 4400

<400> 4400

000

<210> 4401

<400> 4401

000

<210> 4402

<400> 4402

000

<210> 4403

<400> 4403

000

<210> 4404

<400> 4404

000

<210> 4405

<400> 4405

000

<210> 4406

<400> 4406

000

<210> 4407

<400> 4407

000

<210> 4408

<400> 4408

000

<210> 4409

<400> 4409

000

<210> 4410

<400> 4410

000

<210> 4411

<400> 4411

000

<210> 4412

<400> 4412

000

<210> 4413

<400> 4413

000

<210> 4414

<400> 4414

000

<210> 4415

<400> 4415

000

<210> 4416

<400> 4416

000

<210> 4417

<400> 4417

000

<210> 4418

<400> 4418

000

<210> 4419

<400> 4419

000

<210> 4420

<400> 4420

000

<210> 4421

<400> 4421

000

<210> 4422

<400> 4422

000

<210> 4423

<

400> 4423

000

<210> 4424

<400> 4424

000

<210> 4425

<400> 4425

000

<210> 4426

<400> 4426

000

<210> 4427

<400> 4427

000

<210> 4428

<400> 4428

000

<210> 4429

<400> 4429

000

<210> 4430

<400> 4430

000

<210> 4431

<400> 4431

000

<210> 4432

<400> 4432

000

<210> 4433

<400> 4433

000

<210> 4434

<400> 4434

000

<210> 4435

<400> 4435

000

<210> 4436

<400> 4436

000

<210> 4437

<400> 4437

000

<210> 4438

<400> 4438

000

<210> 4439

<400

> 4439

000

<210> 4440

<400> 4440

000

<210> 4441

<400> 4441

000

<210> 4442

<400> 4442

000

<210> 4443

<400> 4443

000

<210> 4444

<400> 4444

000

<210> 4445

<400> 4445

000

<210> 4446

<400> 4446

000

<210> 4447

<400> 4447

000

<210> 4448

<400> 4448

000

<210> 4449

<400> 4449

000

<210> 4450

<400> 4450

000

<210> 4451

<400> 4451

000

<210> 4452

<400> 4452

000

<210> 4453

<400> 4453

000

<210> 4454

<400> 4454

000

<210> 4455

<400>

4455

000

<210> 4456

<400> 4456

000

<210> 4457

<400> 4457

000

<210> 4458

<400> 4458

000

<210> 4459

<400> 4459

000

<210> 4460

<400> 4460

000

<210> 4461

<400> 4461

000

<210> 4462

<400> 4462

000

<210> 4463

<400> 4463

000

<210> 4464

<400> 4464

000

<210> 4465

<400> 4465

000

<210> 4466

<400> 4466

000

<210> 4467

<400> 4467

000

<210> 4468

<400> 4468

000

<210> 4469

<400> 4469

000

<210> 4470

<400> 4470

000

<210> 4471

<400> 4471

000

<210> 4472

<400> 4472

000

<210> 4473

<400> 4473

000

<210> 4474

<400> 4474

000

<210> 4475

<400> 4475

000

<210> 4476

<400> 4476

000

<210> 4477

<400> 4477

000

<210> 4478

<400> 4478

000

<210> 4479

<400> 4479

000

<210> 4480

<400> 4480

000

<210> 4481

<400> 4481

000

<210> 4482

<400> 4482

000

<210> 4483

<400> 4483

000

<210> 4484

<400> 4484

000

<210> 4485

<400> 4485

000

<210> 4486

<400> 4486

000

<210> 4487

<400> 4487

000

<210> 4488

<400> 4488

000

<210> 4489

<400> 4489

000

<210> 4490

<400> 4490

000

<210> 4491

<400> 4491

000

<210> 4492

<400> 4492

000

<210> 4493

<400> 4493

000

<210> 4494

<400> 4494

000

<210> 4495

<400> 4495

000

<210> 4496

<400> 4496

000

<210> 4497

<400> 4497

000

<210> 4498

<400> 4498

000

<210> 4499

<400> 4499

000

<210> 4500

<400> 4500

000

<210> 4501

<400> 4501

000

<210> 4502

<400> 4502

000

<210> 4503

<400> 4503

000

<

210> 4504

<400> 4504

000

<210> 4505

<400> 4505

000

<210> 4506

<400> 4506

000

<210> 4507

<400> 4507

000

<210> 4508

<400> 4508

000

<210> 4509

<400> 4509

000

<210> 4510

<400> 4510

000

<210> 4511

<400> 4511

000

<210> 4512

<400> 4512

000

<210> 4513

<400> 4513

000

<210> 4514

<400> 4514

000

<210> 4515

<400> 4515

000

<210> 4516

<400> 4516

000

<210> 4517

<400> 4517

000

<210> 4518

<400> 4518

000

<210> 4519

<400> 4519

000

<210

> 4520

<400> 4520

000

<210> 4521

<400> 4521

000

<210> 4522

<400> 4522

000

<210> 4523

<400> 4523

000

<210> 4524

<400> 4524

000

<210> 4525

<400> 4525

000

<210> 4526

<400> 4526

000

<210> 4527

<400> 4527

000

<210> 4528

<400> 4528

000

<210> 4529

<400> 4529

000

<210> 4530

<400> 4530

000

<210> 4531

<400> 4531

000

<210> 4532

<400> 4532

000

<210> 4533

<400> 4533

000

<210> 4534

<400> 4534

000

<210> 4535

<400> 4535

000

<210>

4536

<400> 4536

000

<210> 4537

<400> 4537

000

<210> 4538

<400> 4538

000

<210> 4539

<400> 4539

000

<210> 4540

<400> 4540

000

<210> 4541

<400> 4541

000

<210> 4542

<400> 4542

000

<210> 4543

<400> 4543

000

<210> 4544

<400> 4544

000

<210> 4545

<400> 4545

000

<210> 4546

<400> 4546

000

<210> 4547

<400> 4547

000

<210> 4548

<400> 4548

000

<210> 4549

<400> 4549

000

<210> 4550

<400> 4550

000

<210> 4551

<400> 4551

000

<210> 4552

<400> 4552

000

<210> 4553

<400> 4553

000

<210> 4554

<400> 4554

000

<210> 4555

<400> 4555

000

<210> 4556

<400> 4556

000

<210> 4557

<400> 4557

000

<210> 4558

<400> 4558

000

<210> 4559

<400> 4559

000

<210> 4560

<400> 4560

000

<210> 4561

<400> 4561

000

<210> 4562

<400> 4562

000

<210> 4563

<400> 4563

000

<210> 4564

<400> 4564

000

<210> 4565

<400> 4565

000

<210> 4566

<400> 4566

000

<210> 4567

<400> 4567

000

<210> 4568

<

400> 4568

000

<210> 4569

<400> 4569

000

<210> 4570

<400> 4570

000

<210> 4571

<400> 4571

000

<210> 4572

<400> 4572

000

<210> 4573

<400> 4573

000

<210> 4574

<400> 4574

000

<210> 4575

<400> 4575

000

<210> 4576

<400> 4576

000

<210> 4577

<400> 4577

000

<210> 4578

<400> 4578

000

<210> 4579

<400> 4579

000

<210> 4580

<400> 4580

000

<210> 4581

<400> 4581

000

<210> 4582

<400> 4582

000

<210> 4583

<400> 4583

000

<210> 4584

<400

> 4584

000

<210> 4585

<400> 4585

000

<210> 4586

<400> 4586

000

<210> 4587

<400> 4587

000

<210> 4588

<400> 4588

000

<210> 4589

<400> 4589

000

<210> 4590

<400> 4590

000

<210> 4591

<400> 4591

000

<210> 4592

<400> 4592

000

<210> 4593

<400> 4593

000

<210> 4594

<400> 4594

000

<210> 4595

<400> 4595

000

<210> 4596

<400> 4596

000

<210> 4597

<400> 4597

000

<210> 4598

<400> 4598

000

<210> 4599

<400> 4599

000

<210> 4600

<400>

4600

000

<210> 4601

<400> 4601

000

<210> 4602

<400> 4602

000

<210> 4603

<400> 4603

000

<210> 4604

<400> 4604

000

<210> 4605

<400> 4605

000

<210> 4606

<400> 4606

000

<210> 4607

<400> 4607

000

<210> 4608

<400> 4608

000

<210> 4609

<400> 4609

000

<210> 4610

<400> 4610

000

<210> 4611

<400> 4611

000

<210> 4612

<400> 4612

000

<210> 4613

<400> 4613

000

<210> 4614

<400> 4614

000

<210> 4615

<400> 4615

000

<210> 4616

<400> 4616

000

<210> 4617

<400> 4617

000

<210> 4618

<400> 4618

000

<210> 4619

<400> 4619

000

<210> 4620

<400> 4620

000

<210> 4621

<400> 4621

000

<210> 4622

<400> 4622

000

<210> 4623

<400> 4623

000

<210> 4624

<400> 4624

000

<210> 4625

<400> 4625

000

<210> 4626

<400> 4626

000

<210> 4627

<400> 4627

000

<210> 4628

<400> 4628

000

<210> 4629

<400> 4629

000

<210> 4630

<400> 4630

000

<210> 4631

<400> 4631

000

<210> 4632

<400> 4632

000

<210> 4633

<400> 4633

000

<210> 4634

<400> 4634

000

<210> 4635

<400> 4635

000

<210> 4636

<400> 4636

000

<210> 4637

<400> 4637

000

<210> 4638

<400> 4638

000

<210> 4639

<400> 4639

000

<210> 4640

<400> 4640

000

<210> 4641

<400> 4641

000

<210> 4642

<400> 4642

000

<210> 4643

<400> 4643

000

<210> 4644

<400> 4644

000

<210> 4645

<400> 4645

000

<210> 4646

<400> 4646

000

<210> 4647

<400> 4647

000

<210> 4648

<400> 4648

000

<

210> 4649

<400> 4649

000

<210> 4650

<400> 4650

000

<210> 4651

<400> 4651

000

<210> 4652

<400> 4652

000

<210> 4653

<400> 4653

000

<210> 4654

<400> 4654

000

<210> 4655

<400> 4655

000

<210> 4656

<400> 4656

000

<210> 4657

<400> 4657

000

<210> 4658

<400> 4658

000

<210> 4659

<400> 4659

000

<210> 4660

<400> 4660

000

<210> 4661

<400> 4661

000

<210> 4662

<400> 4662

000

<210> 4663

<400> 4663

000

<210> 4664

<400> 4664

000

<210

> 4665

<400> 4665

000

<210> 4666

<400> 4666

000

<210> 4667

<400> 4667

000

<210> 4668

<400> 4668

000

<210> 4669

<400> 4669

000

<210> 4670

<400> 4670

000

<210> 4671

<400> 4671

000

<210> 4672

<400> 4672

000

<210> 4673

<400> 4673

000

<210> 4674

<400> 4674

000

<210> 4675

<400> 4675

000

<210> 4676

<400> 4676

000

<210> 4677

<400> 4677

000

<210> 4678

<400> 4678

000

<210> 4679

<400> 4679

000

<210> 4680

<400> 4680

000

<210>

4681

<400> 4681

000

<210> 4682

<400> 4682

000

<210> 4683

<400> 4683

000

<210> 4684

<400> 4684

000

<210> 4685

<400> 4685

000

<210> 4686

<400> 4686

000

<210> 4687

<400> 4687

000

<210> 4688

<400> 4688

000

<210> 4689

<400> 4689

000

<210> 4690

<400> 4690

000

<210> 4691

<400> 4691

000

<210> 4692

<400> 4692

000

<210> 4693

<400> 4693

000

<210> 4694

<400> 4694

000

<210> 4695

<400> 4695

000

<210> 4696

<400> 4696

000

<210> 4697

<400> 4697

000

<210> 4698

<400> 4698

000

<210> 4699

<400> 4699

000

<210> 4700

<400> 4700

000

<210> 4701

<400> 4701

000

<210> 4702

<400> 4702

000

<210> 4703

<400> 4703

000

<210> 4704

<400> 4704

000

<210> 4705

<400> 4705

000

<210> 4706

<400> 4706

000

<210> 4707

<400> 4707

000

<210> 4708

<400> 4708

000

<210> 4709

<400> 4709

000

<210> 4710

<400> 4710

000

<210> 4711

<400> 4711

000

<210> 4712

<400> 4712

000

<210> 4713

<

400> 4713

000

<210> 4714

<400> 4714

000

<210> 4715

<400> 4715

000

<210> 4716

<400> 4716

000

<210> 4717

<400> 4717

000

<210> 4718

<400> 4718

000

<210> 4719

<400> 4719

000

<210> 4720

<400> 4720

000

<210> 4721

<400> 4721

000

<210> 4722

<400> 4722

000

<210> 4723

<400> 4723

000

<210> 4724

<400> 4724

000

<210> 4725

<400> 4725

000

<210> 4726

<400> 4726

000

<210> 4727

<400> 4727

000

<210> 4728

<400> 4728

000

<210> 4729

<400

> 4729

000

<210> 4730

<400> 4730

000

<210> 4731

<400> 4731

000

<210> 4732

<400> 4732

000

<210> 4733

<400> 4733

000

<210> 4734

<400> 4734

000

<210> 4735

<400> 4735

000

<210> 4736

<400> 4736

000

<210> 4737

<400> 4737

000

<210> 4738

<400> 4738

000

<210> 4739

<400> 4739

000

<210> 4740

<400> 4740

000

<210> 4741

<400> 4741

000

<210> 4742

<400> 4742

000

<210> 4743

<400> 4743

000

<210> 4744

<400> 4744

000

<210> 4745

<400>

4745

000

<210> 4746

<400> 4746

000

<210> 4747

<400> 4747

000

<210> 4748

<400> 4748

000

<210> 4749

<400> 4749

000

<210> 4750

<400> 4750

000

<210> 4751

<400> 4751

000

<210> 4752

<400> 4752

000

<210> 4753

<400> 4753

000

<210> 4754

<400> 4754

000

<210> 4755

<400> 4755

000

<210> 4756

<400> 4756

000

<210> 4757

<400> 4757

000

<210> 4758

<400> 4758

000

<210> 4759

<400> 4759

000

<210> 4760

<400> 4760

000

<210> 4761

<400> 4761

000

<210> 4762

<400> 4762

000

<210> 4763

<400> 4763

000

<210> 4764

<400> 4764

000

<210> 4765

<400> 4765

000

<210> 4766

<400> 4766

000

<210> 4767

<400> 4767

000

<210> 4768

<400> 4768

000

<210> 4769

<400> 4769

000

<210> 4770

<400> 4770

000

<210> 4771

<400> 4771

000

<210> 4772

<400> 4772

000

<210> 4773

<400> 4773

000

<210> 4774

<400> 4774

000

<210> 4775

<400> 4775

000

<210> 4776

<400> 4776

000

<210> 4777

<400> 4777

000

<210> 4778

<400> 4778

000

<210> 4779

<400> 4779

000

<210> 4780

<400> 4780

000

<210> 4781

<400> 4781

000

<210> 4782

<400> 4782

000

<210> 4783

<400> 4783

000

<210> 4784

<400> 4784

000

<210> 4785

<400> 4785

000

<210> 4786

<400> 4786

000

<210> 4787

<400> 4787

000

<210> 4788

<400> 4788

000

<210> 4789

<400> 4789

000

<210> 4790

<400> 4790

000

<210> 4791

<400> 4791

000

<210> 4792

<400> 4792

000

<210> 4793

<400> 4793

000

<

210> 4794

<400> 4794

000

<210> 4795

<400> 4795

000

<210> 4796

<400> 4796

000

<210> 4797

<400> 4797

000

<210> 4798

<400> 4798

000

<210> 4799

<400> 4799

000

<210> 4800

<400> 4800

000

<210> 4801

<400> 4801

000

<210> 4802

<400> 4802

000

<210> 4803

<400> 4803

000

<210> 4804

<400> 4804

000

<210> 4805

<400> 4805

000

<210> 4806

<400> 4806

000

<210> 4807

<400> 4807

000

<210> 4808

<400> 4808

000

<210> 4809

<400> 4809

000

<210

> 4810

<400> 4810

000

<210> 4811

<400> 4811

000

<210> 4812

<400> 4812

000

<210> 4813

<400> 4813

000

<210> 4814

<400> 4814

000

<210> 4815

<400> 4815

000

<210> 4816

<400> 4816

000

<210> 4817

<400> 4817

000

<210> 4818

<400> 4818

000

<210> 4819

<400> 4819

000

<210> 4820

<400> 4820

000

<210> 4821

<400> 4821

000

<210> 4822

<400> 4822

000

<210> 4823

<400> 4823

000

<210> 4824

<400> 4824

000

<210> 4825

<400> 4825

000

<210>

4826

<400> 4826

000

<210> 4827

<400> 4827

000

<210> 4828

<400> 4828

000

<210> 4829

<400> 4829

000

<210> 4830

<400> 4830

000

<210> 4831

<400> 4831

000

<210> 4832

<400> 4832

000

<210> 4833

<400> 4833

000

<210> 4834

<400> 4834

000

<210> 4835

<400> 4835

000

<210> 4836

<400> 4836

000

<210> 4837

<400> 4837

000

<210> 4838

<400> 4838

000

<210> 4839

<400> 4839

000

<210> 4840

<400> 4840

000

<210> 4841

<400> 4841

000

<210> 4842

<400> 4842

000

<210> 4843

<400> 4843

000

<210> 4844

<400> 4844

000

<210> 4845

<400> 4845

000

<210> 4846

<400> 4846

000

<210> 4847

<400> 4847

000

<210> 4848

<400> 4848

000

<210> 4849

<400> 4849

000

<210> 4850

<400> 4850

000

<210> 4851

<400> 4851

000

<210> 4852

<400> 4852

000

<210> 4853

<400> 4853

000

<210> 4854

<400> 4854

000

<210> 4855

<400> 4855

000

<210> 4856

<400> 4856

000

<210> 4857

<400> 4857

000

<210> 4858

<

400> 4858

000

<210> 4859

<400> 4859

000

<210> 4860

<400> 4860

000

<210> 4861

<400> 4861

000

<210> 4862

<400> 4862

000

<210> 4863

<400> 4863

000

<210> 4864

<400> 4864

000

<210> 4865

<400> 4865

000

<210> 4866

<400> 4866

000

<210> 4867

<400> 4867

000

<210> 4868

<400> 4868

000

<210> 4869

<400> 4869

000

<210> 4870

<400> 4870

000

<210> 4871

<400> 4871

000

<210> 4872

<400> 4872

000

<210> 4873

<400> 4873

000

<210> 4874

<400

> 4874

000

<210> 4875

<400> 4875

000

<210> 4876

<400> 4876

000

<210> 4877

<400> 4877

000

<210> 4878

<400> 4878

000

<210> 4879

<400> 4879

000

<210> 4880

<400> 4880

000

<210> 4881

<400> 4881

000

<210> 4882

<400> 4882

000

<210> 4883

<400> 4883

000

<210> 4884

<400> 4884

000

<210> 4885

<400> 4885

000

<210> 4886

<400> 4886

000

<210> 4887

<400> 4887

000

<210> 4888

<400> 4888

000

<210> 4889

<400> 4889

000

<210> 4890

<400>

4890

000

<210> 4891

<400> 4891

000

<210> 4892

<400> 4892

000

<210> 4893

<400> 4893

000

<210> 4894

<400> 4894

000

<210> 4895

<400> 4895

000

<210> 4896

<400> 4896

000

<210> 4897

<400> 4897

000

<210> 4898

<400> 4898

000

<210> 4899

<400> 4899

000

<210> 4900

<400> 4900

000

<210> 4901

<400> 4901

000

<210> 4902

<400> 4902

000

<210> 4903

<400> 4903

000

<210> 4904

<400> 4904

000

<210> 4905

<400> 4905

000

<210> 4906

<400> 4906

000

<210> 4907

<400> 4907

000

<210> 4908

<400> 4908

000

<210> 4909

<400> 4909

000

<210> 4910

<400> 4910

000

<210> 4911

<400> 4911

000

<210> 4912

<400> 4912

000

<210> 4913

<400> 4913

000

<210> 4914

<400> 4914

000

<210> 4915

<400> 4915

000

<210> 4916

<400> 4916

000

<210> 4917

<400> 4917

000

<210> 4918

<400> 4918

000

<210> 4919

<400> 4919

000

<210> 4920

<400> 4920

000

<210> 4921

<400> 4921

000

<210> 4922

<400> 4922

000

<210> 4923

<400> 4923

000

<210> 4924

<400> 4924

000

<210> 4925

<400> 4925

000

<210> 4926

<400> 4926

000

<210> 4927

<400> 4927

000

<210> 4928

<400> 4928

000

<210> 4929

<400> 4929

000

<210> 4930

<400> 4930

000

<210> 4931

<400> 4931

000

<210> 4932

<400> 4932

000

<210> 4933

<400> 4933

000

<210> 4934

<400> 4934

000

<210> 4935

<400> 4935

000

<210> 4936

<400> 4936

000

<210> 4937

<400> 4937

000

<210> 4938

<400> 4938

000

<

210> 4939

<400> 4939

000

<210> 4940

<400> 4940

000

<210> 4941

<400> 4941

000

<210> 4942

<400> 4942

000

<210> 4943

<400> 4943

000

<210> 4944

<400> 4944

000

<210> 4945

<400> 4945

000

<210> 4946

<400> 4946

000

<210> 4947

<400> 4947

000

<210> 4948

<400> 4948

000

<210> 4949

<400> 4949

000

<210> 4950

<400> 4950

000

<210> 4951

<400> 4951

000

<210> 4952

<400> 4952

000

<210> 4953

<400> 4953

000

<210> 4954

<400> 4954

000

<210

> 4955

<400> 4955

000

<210> 4956

<400> 4956

000

<210> 4957

<400> 4957

000

<210> 4958

<400> 4958

000

<210> 4959

<400> 4959

000

<210> 4960

<400> 4960

000

<210> 4961

<400> 4961

000

<210> 4962

<400> 4962

000

<210> 4963

<400> 4963

000

<210> 4964

<400> 4964

000

<210> 4965

<400> 4965

000

<210> 4966

<400> 4966

000

<210> 4967

<400> 4967

000

<210> 4968

<400> 4968

000

<210> 4969

<400> 4969

000

<210> 4970

<400> 4970

000

<210>

4971

<400> 4971

000

<210> 4972

<400> 4972

000

<210> 4973

<400> 4973

000

<210> 4974

<400> 4974

000

<210> 4975

<400> 4975

000

<210> 4976

<400> 4976

000

<210> 4977

<400> 4977

000

<210> 4978

<400> 4978

000

<210> 4979

<400> 4979

000

<210> 4980

<400> 4980

000

<210> 4981

<400> 4981

000

<210> 4982

<400> 4982

000

<210> 4983

<400> 4983

000

<210> 4984

<400> 4984

000

<210> 4985

<400> 4985

000

<210> 4986

<400> 4986

000

<210> 4987

<400> 4987

000

<210> 4988

<400> 4988

000

<210> 4989

<400> 4989

000

<210> 4990

<400> 4990

000

<210> 4991

<400> 4991

000

<210> 4992

<400> 4992

000

<210> 4993

<400> 4993

000

<210> 4994

<400> 4994

000

<210> 4995

<400> 4995

000

<210> 4996

<400> 4996

000

<210> 4997

<400> 4997

000

<210> 4998

<400> 4998

000

<210> 4999

<400> 4999

000

<210> 5000

<400> 5000

000

<210> 5001

<400> 5001

000

<210> 5002

<400> 5002

000

<210> 5003

<

400> 5003

000

<210> 5004

<400> 5004

000

<210> 5005

<400> 5005

000

<210> 5006

<400> 5006

000

<210> 5007

<400> 5007

000

<210> 5008

<400> 5008

000

<210> 5009

<400> 5009

000

<210> 5010

<400> 5010

000

<210> 5011

<400> 5011

000

<210> 5012

<400> 5012

000

<210> 5013

<400> 5013

000

<210> 5014

<400> 5014

000

<210> 5015

<400> 5015

000

<210> 5016

<400> 5016

000

<210> 5017

<400> 5017

000

<210> 5018

<400> 5018

000

<210> 5019

<400

> 5019

000

<210> 5020

<400> 5020

000

<210> 5021

<400> 5021

000

<210> 5022

<400> 5022

000

<210> 5023

<400> 5023

000

<210> 5024

<400> 5024

000

<210> 5025

<400> 5025

000

<210> 5026

<400> 5026

000

<210> 5027

<400> 5027

000

<210> 5028

<400> 5028

000

<210> 5029

<400> 5029

000

<210> 5030

<400> 5030

000

<210> 5031

<400> 5031

000

<210> 5032

<400> 5032

000

<210> 5033

<400> 5033

000

<210> 5034

<400> 5034

000

<210> 5035

<400>

5035

000

<210> 5036

<400> 5036

000

<210> 5037

<400> 5037

000

<210> 5038

<400> 5038

000

<210> 5039

<400> 5039

000

<210> 5040

<400> 5040

000

<210> 5041

<400> 5041

000

<210> 5042

<400> 5042

000

<210> 5043

<400> 5043

000

<210> 5044

<400> 5044

000

<210> 5045

<400> 5045

000

<210> 5046

<400> 5046

000

<210> 5047

<400> 5047

000

<210> 5048

<400> 5048

000

<210> 5049

<400> 5049

000

<210> 5050

<400> 5050

000

<210> 5051

<400> 5051

000

<210> 5052

<400> 5052

000

<210> 5053

<400> 5053

000

<210> 5054

<400> 5054

000

<210> 5055

<400> 5055

000

<210> 5056

<400> 5056

000

<210> 5057

<400> 5057

000

<210> 5058

<400> 5058

000

<210> 5059

<400> 5059

000

<210> 5060

<400> 5060

000

<210> 5061

<400> 5061

000

<210> 5062

<400> 5062

000

<210> 5063

<400> 5063

000

<210> 5064

<400> 5064

000

<210> 5065

<400> 5065

000

<210> 5066

<400> 5066

000

<210> 5067

<400> 5067

000

<210> 5068

<400> 5068

000

<210> 5069

<400> 5069

000

<210> 5070

<400> 5070

000

<210> 5071

<400> 5071

000

<210> 5072

<400> 5072

000

<210> 5073

<400> 5073

000

<210> 5074

<400> 5074

000

<210> 5075

<400> 5075

000

<210> 5076

<400> 5076

000

<210> 5077

<400> 5077

000

<210> 5078

<400> 5078

000

<210> 5079

<400> 5079

000

<210> 5080

<400> 5080

000

<210> 5081

<400> 5081

000

<210> 5082

<400> 5082

000

<210> 5083

<400> 5083

000

<

210> 5084

<400> 5084

000

<210> 5085

<400> 5085

000

<210> 5086

<400> 5086

000

<210> 5087

<400> 5087

000

<210> 5088

<400> 5088

000

<210> 5089

<400> 5089

000

<210> 5090

<400> 5090

000

<210> 5091

<400> 5091

000

<210> 5092

<400> 5092

000

<210> 5093

<400> 5093

000

<210> 5094

<400> 5094

000

<210> 5095

<400> 5095

000

<210> 5096

<400> 5096

000

<210> 5097

<400> 5097

000

<210> 5098

<400> 5098

000

<210> 5099

<400> 5099

000

<210

> 5100

<400> 5100

000

<210> 5101

<400> 5101

000

<210> 5102

<400> 5102

000

<210> 5103

<400> 5103

000

<210> 5104

<400> 5104

000

<210> 5105

<400> 5105

000

<210> 5106

<400> 5106

000

<210> 5107

<400> 5107

000

<210> 5108

<400> 5108

000

<210> 5109

<400> 5109

000

<210> 5110

<400> 5110

000

<210> 5111

<400> 5111

000

<210> 5112

<400> 5112

000

<210> 5113

<400> 5113

000

<210> 5114

<400> 5114

000

<210> 5115

<400> 5115

000

<210>

5116

<400> 5116

000

<210> 5117

<400> 5117

000

<210> 5118

<400> 5118

000

<210> 5119

<400> 5119

000

<210> 5120

<400> 5120

000

<210> 5121

<400> 5121

000

<210> 5122

<400> 5122

000

<210> 5123

<400> 5123

000

<210> 5124

<400> 5124

000

<210> 5125

<400> 5125

000

<210> 5126

<400> 5126

000

<210> 5127

<400> 5127

000

<210> 5128

<400> 5128

000

<210> 5129

<400> 5129

000

<210> 5130

<400> 5130

000

<210> 5131

<400> 5131

000

<210> 5132

<400> 5132

000

<210> 5133

<400> 5133

000

<210> 5134

<400> 5134

000

<210> 5135

<400> 5135

000

<210> 5136

<400> 5136

000

<210> 5137

<400> 5137

000

<210> 5138

<400> 5138

000

<210> 5139

<400> 5139

000

<210> 5140

<400> 5140

000

<210> 5141

<400> 5141

000

<210> 5142

<400> 5142

000

<210> 5143

<400> 5143

000

<210> 5144

<400> 5144

000

<210> 5145

<400> 5145

000

<210> 5146

<400> 5146

000

<210> 5147

<400> 5147

000

<210> 5148

<

400> 5148

000

<210> 5149

<400> 5149

000

<210> 5150

<400> 5150

000

<210> 5151

<400> 5151

000

<210> 5152

<400> 5152

000

<210> 5153

<400> 5153

000

<210> 5154

<400> 5154

000

<210> 5155

<400> 5155

000

<210> 5156

<400> 5156

000

<210> 5157

<400> 5157

000

<210> 5158

<400> 5158

000

<210> 5159

<400> 5159

000

<210> 5160

<400> 5160

000

<210> 5161

<400> 5161

000

<210> 5162

<400> 5162

000

<210> 5163

<400> 5163

000

<210> 5164

<400

> 5164

000

<210> 5165

<400> 5165

000

<210> 5166

<400> 5166

000

<210> 5167

<400> 5167

000

<210> 5168

<400> 5168

000

<210> 5169

<400> 5169

000

<210> 5170

<400> 5170

000

<210> 5171

<400> 5171

000

<210> 5172

<400> 5172

000

<210> 5173

<400> 5173

000

<210> 5174

<400> 5174

000

<210> 5175

<400> 5175

000

<210> 5176

<400> 5176

000

<210> 5177

<400> 5177

000

<210> 5178

<400> 5178

000

<210> 5179

<400> 5179

000

<210> 5180

<400>

5180

000

<210> 5181

<400> 5181

000

<210> 5182

<400> 5182

000

<210> 5183

<400> 5183

000

<210> 5184

<400> 5184

000

<210> 5185

<400> 5185

000

<210> 5186

<400> 5186

000

<210> 5187

<400> 5187

000

<210> 5188

<400> 5188

000

<210> 5189

<400> 5189

000

<210> 5190

<400> 5190

000

<210> 5191

<400> 5191

000

<210> 5192

<400> 5192

000

<210> 5193

<400> 5193

000

<210> 5194

<400> 5194

000

<210> 5195

<400> 5195

000

<210> 5196

<400> 5196

000

<210> 5197

<400> 5197

000

<210> 5198

<400> 5198

000

<210> 5199

<400> 5199

000

<210> 5200

<400> 5200

000

<210> 5201

<400> 5201

000

<210> 5202

<400> 5202

000

<210> 5203

<400> 5203

000

<210> 5204

<400> 5204

000

<210> 5205

<400> 5205

000

<210> 5206

<400> 5206

000

<210> 5207

<400> 5207

000

<210> 5208

<400> 5208

000

<210> 5209

<400> 5209

000

<210> 5210

<400> 5210

000

<210> 5211

<400> 5211

000

<210> 5212

<400> 5212

000

<210> 5213

<400> 5213

000

<210> 5214

<400> 5214

000

<210> 5215

<400> 5215

000

<210> 5216

<400> 5216

000

<210> 5217

<400> 5217

000

<210> 5218

<400> 5218

000

<210> 5219

<400> 5219

000

<210> 5220

<400> 5220

000

<210> 5221

<400> 5221

000

<210> 5222

<400> 5222

000

<210> 5223

<400> 5223

000

<210> 5224

<400> 5224

000

<210> 5225

<400> 5225

000

<210> 5226

<400> 5226

000

<210> 5227

<400> 5227

000

<210> 5228

<400> 5228

000

<

210> 5229

<400> 5229

000

<210> 5230

<400> 5230

000

<210> 5231

<400> 5231

000

<210> 5232

<400> 5232

000

<210> 5233

<400> 5233

000

<210> 5234

<400> 5234

000

<210> 5235

<400> 5235

000

<210> 5236

<400> 5236

000

<210> 5237

<400> 5237

000

<210> 5238

<400> 5238

000

<210> 5239

<400> 5239

000

<210> 5240

<400> 5240

000

<210> 5241

<400> 5241

000

<210> 5242

<400> 5242

000

<210> 5243

<400> 5243

000

<210> 5244

<400> 5244

000

<210

> 5245

<400> 5245

000

<210> 5246

<400> 5246

000

<210> 5247

<400> 5247

000

<210> 5248

<400> 5248

000

<210> 5249

<400> 5249

000

<210> 5250

<400> 5250

000

<210> 5251

<400> 5251

000

<210> 5252

<400> 5252

000

<210> 5253

<400> 5253

000

<210> 5254

<400> 5254

000

<210> 5255

<400> 5255

000

<210> 5256

<400> 5256

000

<210> 5257

<400> 5257

000

<210> 5258

<400> 5258

000

<210> 5259

<400> 5259

000

<210> 5260

<400> 5260

000

<210>

5261

<400> 5261

000

<210> 5262

<400> 5262

000

<210> 5263

<400> 5263

000

<210> 5264

<400> 5264

000

<210> 5265

<400> 5265

000

<210> 5266

<400> 5266

000

<210> 5267

<400> 5267

000

<210> 5268

<400> 5268

000

<210> 5269

<400> 5269

000

<210> 5270

<400> 5270

000

<210> 5271

<400> 5271

000

<210> 5272

<400> 5272

000

<210> 5273

<400> 5273

000

<210> 5274

<400> 5274

000

<210> 5275

<400> 5275

000

<210> 5276

<400> 5276

000

<210> 5277

<400> 5277

000

<210> 5278

<400> 5278

000

<210> 5279

<400> 5279

000

<210> 5280

<400> 5280

000

<210> 5281

<400> 5281

000

<210> 5282

<400> 5282

000

<210> 5283

<400> 5283

000

<210> 5284

<400> 5284

000

<210> 5285

<400> 5285

000

<210> 5286

<400> 5286

000

<210> 5287

<400> 5287

000

<210> 5288

<400> 5288

000

<210> 5289

<400> 5289

000

<210> 5290

<400> 5290

000

<210> 5291

<400> 5291

000

<210> 5292

<400> 5292

000

<210> 5293

<

400> 5293

000

<210> 5294

<400> 5294

000

<210> 5295

<400> 5295

000

<210> 5296

<400> 5296

000

<210> 5297

<400> 5297

000

<210> 5298

<400> 5298

000

<210> 5299

<400> 5299

000

<210> 5300

<400> 5300

000

<210> 5301

<400> 5301

000

<210> 5302

<400> 5302

000

<210> 5303

<400> 5303

000

<210> 5304

<400> 5304

000

<210> 5305

<400> 5305

000

<210> 5306

<400> 5306

000

<210> 5307

<400> 5307

000

<210> 5308

<400> 5308

000

<210> 5309

<400

> 5309

000

<210> 5310

<400> 5310

000

<210> 5311

<400> 5311

000

<210> 5312

<400> 5312

000

<210> 5313

<400> 5313

000

<210> 5314

<400> 5314

000

<210> 5315

<400> 5315

000

<210> 5316

<400> 5316

000

<210> 5317

<400> 5317

000

<210> 5318

<400> 5318

000

<210> 5319

<400> 5319

000

<210> 5320

<400> 5320

000

<210> 5321

<400> 5321

000

<210> 5322

<400> 5322

000

<210> 5323

<400> 5323

000

<210> 5324

<400> 5324

000

<210> 5325

<400>

5325

000

<210> 5326

<400> 5326

000

<210> 5327

<400> 5327

000

<210> 5328

<400> 5328

000

<210> 5329

<400> 5329

000

<210> 5330

<400> 5330

000

<210> 5331

<400> 5331

000

<210> 5332

<400> 5332

000

<210> 5333

<400> 5333

000

<210> 5334

<400> 5334

000

<210> 5335

<400> 5335

000

<210> 5336

<400> 5336

000

<210> 5337

<400> 5337

000

<210> 5338

<400> 5338

000

<210> 5339

<400> 5339

000

<210> 5340

<400> 5340

000

<210> 5341

<400> 5341

000

<210> 5342

<400> 5342

000

<210> 5343

<400> 5343

000

<210> 5344

<400> 5344

000

<210> 5345

<400> 5345

000

<210> 5346

<400> 5346

000

<210> 5347

<400> 5347

000

<210> 5348

<400> 5348

000

<210> 5349

<400> 5349

000

<210> 5350

<400> 5350

000

<210> 5351

<400> 5351

000

<210> 5352

<400> 5352

000

<210> 5353

<400> 5353

000

<210> 5354

<400> 5354

000

<210> 5355

<400> 5355

000

<210> 5356

<400> 5356

000

<210> 5357

<400> 5357

000

<210> 5358

<400> 5358

000

<210> 5359

<400> 5359

000

<210> 5360

<400> 5360

000

<210> 5361

<400> 5361

000

<210> 5362

<400> 5362

000

<210> 5363

<400> 5363

000

<210> 5364

<400> 5364

000

<210> 5365

<400> 5365

000

<210> 5366

<400> 5366

000

<210> 5367

<400> 5367

000

<210> 5368

<400> 5368

000

<210> 5369

<400> 5369

000

<210> 5370

<400> 5370

000

<210> 5371

<400> 5371

000

<210> 5372

<400> 5372

000

<210> 5373

<400> 5373

000

<

210> 5374

<400> 5374

000

<210> 5375

<400> 5375

000

<210> 5376

<400> 5376

000

<210> 5377

<400> 5377

000

<210> 5378

<400> 5378

000

<210> 5379

<400> 5379

000

<210> 5380

<400> 5380

000

<210> 5381

<400> 5381

000

<210> 5382

<400> 5382

000

<210> 5383

<400> 5383

000

<210> 5384

<400> 5384

000

<210> 5385

<400> 5385

000

<210> 5386

<400> 5386

000

<210> 5387

<400> 5387

000

<210> 5388

<400> 5388

000

<210> 5389

<400> 5389

000

<210

> 5390

<400> 5390

000

<210> 5391

<400> 5391

000

<210> 5392

<400> 5392

000

<210> 5393

<400> 5393

000

<210> 5394

<400> 5394

000

<210> 5395

<400> 5395

000

<210> 5396

<400> 5396

000

<210> 5397

<400> 5397

000

<210> 5398

<400> 5398

000

<210> 5399

<400> 5399

000

<210> 5400

<400> 5400

000

<210> 5401

<400> 5401

000

<210> 5402

<400> 5402

000

<210> 5403

<400> 5403

000

<210> 5404

<400> 5404

000

<210> 5405

<400> 5405

000

<210>

5406

<400> 5406

000

<210> 5407

<400> 5407

000

<210> 5408

<400> 5408

000

<210> 5409

<400> 5409

000

<210> 5410

<400> 5410

000

<210> 5411

<400> 5411

000

<210> 5412

<400> 5412

000

<210> 5413

<400> 5413

000

<210> 5414

<400> 5414

000

<210> 5415

<400> 5415

000

<210> 5416

<400> 5416

000

<210> 5417

<400> 5417

000

<210> 5418

<400> 5418

000

<210> 5419

<400> 5419

000

<210> 5420

<400> 5420

000

<210> 5421

<400> 5421

000

<210> 5422

<400> 5422

000

<210> 5423

<400> 5423

000

<210> 5424

<400> 5424

000

<210> 5425

<400> 5425

000

<210> 5426

<400> 5426

000

<210> 5427

<400> 5427

000

<210> 5428

<400> 5428

000

<210> 5429

<400> 5429

000

<210> 5430

<400> 5430

000

<210> 5431

<400> 5431

000

<210> 5432

<400> 5432

000

<210> 5433

<400> 5433

000

<210> 5434

<400> 5434

000

<210> 5435

<400> 5435

000

<210> 5436

<400> 5436

000

<210> 5437

<400> 5437

000

<210> 5438

<

400> 5438

000

<210> 5439

<400> 5439

000

<210> 5440

<400> 5440

000

<210> 5441

<400> 5441

000

<210> 5442

<400> 5442

000

<210> 5443

<400> 5443

000

<210> 5444

<400> 5444

000

<210> 5445

<400> 5445

000

<210> 5446

<400> 5446

000

<210> 5447

<400> 5447

000

<210> 5448

<400> 5448

000

<210> 5449

<400> 5449

000

<210> 5450

<400> 5450

000

<210> 5451

<400> 5451

000

<210> 5452

<400> 5452

000

<210> 5453

<400> 5453

000

<210> 5454

<400

> 5454

000

<210> 5455

<400> 5455

000

<210> 5456

<400> 5456

000

<210> 5457

<400> 5457

000

<210> 5458

<400> 5458

000

<210> 5459

<400> 5459

000

<210> 5460

<400> 5460

000

<210> 5461

<400> 5461

000

<210> 5462

<400> 5462

000

<210> 5463

<400> 5463

000

<210> 5464

<400> 5464

000

<210> 5465

<400> 5465

000

<210> 5466

<400> 5466

000

<210> 5467

<400> 5467

000

<210> 5468

<400> 5468

000

<210> 5469

<400> 5469

000

<210> 5470

<400>

5470

000

<210> 5471

<400> 5471

000

<210> 5472

<400> 5472

000

<210> 5473

<400> 5473

000

<210> 5474

<400> 5474

000

<210> 5475

<400> 5475

000

<210> 5476

<400> 5476

000

<210> 5477

<400> 5477

000

<210> 5478

<400> 5478

000

<210> 5479

<400> 5479

000

<210> 5480

<400> 5480

000

<210> 5481

<400> 5481

000

<210> 5482

<400> 5482

000

<210> 5483

<400> 5483

000

<210> 5484

<400> 5484

000

<210> 5485

<400> 5485

000

<210> 5486

<400> 5486

000

<210> 5487

<400> 5487

000

<210> 5488

<400> 5488

000

<210> 5489

<400> 5489

000

<210> 5490

<400> 5490

000

<210> 5491

<400> 5491

000

<210> 5492

<400> 5492

000

<210> 5493

<400> 5493

000

<210> 5494

<400> 5494

000

<210> 5495

<400> 5495

000

<210> 5496

<400> 5496

000

<210> 5497

<400> 5497

000

<210> 5498

<400> 5498

000

<210> 5499

<400> 5499

000

<210> 5500

<400> 5500

000

<210> 5501

<400> 5501

000

<210> 5502

<400> 5502

000

<210> 5503

<400> 5503

000

<210> 5504

<400> 5504

000

<210> 5505

<400> 5505

000

<210> 5506

<400> 5506

000

<210> 5507

<400> 5507

000

<210> 5508

<400> 5508

000

<210> 5509

<400> 5509

000

<210> 5510

<400> 5510

000

<210> 5511

<400> 5511

000

<210> 5512

<400> 5512

000

<210> 5513

<400> 5513

000

<210> 5514

<400> 5514

000

<210> 5515

<400> 5515

000

<210> 5516

<400> 5516

000

<210> 5517

<400> 5517

000

<210> 5518

<400> 5518

000

<

210> 5519

<400> 5519

000

<210> 5520

<400> 5520

000

<210> 5521

<400> 5521

000

<210> 5522

<400> 5522

000

<210> 5523

<400> 5523

000

<210> 5524

<400> 5524

000

<210> 5525

<400> 5525

000

<210> 5526

<400> 5526

000

<210> 5527

<400> 5527

000

<210> 5528

<400> 5528

000

<210> 5529

<400> 5529

000

<210> 5530

<400> 5530

000

<210> 5531

<400> 5531

000

<210> 5532

<400> 5532

000

<210> 5533

<400> 5533

000

<210> 5534

<400> 5534

000

<210

> 5535

<400> 5535

000

<210> 5536

<400> 5536

000

<210> 5537

<400> 5537

000

<210> 5538

<400> 5538

000

<210> 5539

<400> 5539

000

<210> 5540

<400> 5540

000

<210> 5541

<400> 5541

000

<210> 5542

<400> 5542

000

<210> 5543

<400> 5543

000

<210> 5544

<400> 5544

000

<210> 5545

<400> 5545

000

<210> 5546

<400> 5546

000

<210> 5547

<400> 5547

000

<210> 5548

<400> 5548

000

<210> 5549

<400> 5549

000

<210> 5550

<400> 5550

000

<210>

5551

<400> 5551

000

<210> 5552

<400> 5552

000

<210> 5553

<400> 5553

000

<210> 5554

<400> 5554

000

<210> 5555

<400> 5555

000

<210> 5556

<400> 5556

000

<210> 5557

<400> 5557

000

<210> 5558

<400> 5558

000

<210> 5559

<400> 5559

000

<210> 5560

<400> 5560

000

<210> 5561

<400> 5561

000

<210> 5562

<400> 5562

000

<210> 5563

<400> 5563

000

<210> 5564

<400> 5564

000

<210> 5565

<400> 5565

000

<210> 5566

<400> 5566

000

<210> 5567

<400> 5567

000

<210> 5568

<400> 5568

000

<210> 5569

<400> 5569

000

<210> 5570

<400> 5570

000

<210> 5571

<400> 5571

000

<210> 5572

<400> 5572

000

<210> 5573

<400> 5573

000

<210> 5574

<400> 5574

000

<210> 5575

<400> 5575

000

<210> 5576

<400> 5576

000

<210> 5577

<400> 5577

000

<210> 5578

<400> 5578

000

<210> 5579

<400> 5579

000

<210> 5580

<400> 5580

000

<210> 5581

<400> 5581

000

<210> 5582

<400> 5582

000

<210> 5583

<

400> 5583

000

<210> 5584

<400> 5584

000

<210> 5585

<400> 5585

000

<210> 5586

<400> 5586

000

<210> 5587

<400> 5587

000

<210> 5588

<400> 5588

000

<210> 5589

<400> 5589

000

<210> 5590

<400> 5590

000

<210> 5591

<400> 5591

000

<210> 5592

<400> 5592

000

<210> 5593

<400> 5593

000

<210> 5594

<400> 5594

000

<210> 5595

<400> 5595

000

<210> 5596

<400> 5596

000

<210> 5597

<400> 5597

000

<210> 5598

<400> 5598

000

<210> 5599

<400

> 5599

000

<210> 5600

<400> 5600

000

<210> 5601

<400> 5601

000

<210> 5602

<400> 5602

000

<210> 5603

<400> 5603

000

<210> 5604

<400> 5604

000

<210> 5605

<400> 5605

000

<210> 5606

<400> 5606

000

<210> 5607

<400> 5607

000

<210> 5608

<400> 5608

000

<210> 5609

<400> 5609

000

<210> 5610

<400> 5610

000

<210> 5611

<400> 5611

000

<210> 5612

<400> 5612

000

<210> 5613

<400> 5613

000

<210> 5614

<400> 5614

000

<210> 5615

<400>

5615

000

<210> 5616

<400> 5616

000

<210> 5617

<400> 5617

000

<210> 5618

<400> 5618

000

<210> 5619

<400> 5619

000

<210> 5620

<400> 5620

000

<210> 5621

<400> 5621

000

<210> 5622

<400> 5622

000

<210> 5623

<400> 5623

000

<210> 5624

<400> 5624

000

<210> 5625

<400> 5625

000

<210> 5626

<400> 5626

000

<210> 5627

<400> 5627

000

<210> 5628

<400> 5628

000

<210> 5629

<400> 5629

000

<210> 5630

<400> 5630

000

<210> 5631

<400> 5631

000

<210> 5632

<400> 5632

000

<210> 5633

<400> 5633

000

<210> 5634

<400> 5634

000

<210> 5635

<400> 5635

000

<210> 5636

<400> 5636

000

<210> 5637

<400> 5637

000

<210> 5638

<400> 5638

000

<210> 5639

<400> 5639

000

<210> 5640

<400> 5640

000

<210> 5641

<400> 5641

000

<210> 5642

<400> 5642

000

<210> 5643

<400> 5643

000

<210> 5644

<400> 5644

000

<210> 5645

<400> 5645

000

<210> 5646

<400> 5646

000

<210> 5647

<400> 5647

000

<210> 5648

<400> 5648

000

<210> 5649

<400> 5649

000

<210> 5650

<400> 5650

000

<210> 5651

<400> 5651

000

<210> 5652

<400> 5652

000

<210> 5653

<400> 5653

000

<210> 5654

<400> 5654

000

<210> 5655

<400> 5655

000

<210> 5656

<400> 5656

000

<210> 5657

<400> 5657

000

<210> 5658

<400> 5658

000

<210> 5659

<400> 5659

000

<210> 5660

<400> 5660

000

<210> 5661

<400> 5661

000

<210> 5662

<400> 5662

000

<210> 5663

<400> 5663

000

<

210> 5664

<400> 5664

000

<210> 5665

<400> 5665

000

<210> 5666

<400> 5666

000

<210> 5667

<400> 5667

000

<210> 5668

<400> 5668

000

<210> 5669

<400> 5669

000

<210> 5670

<400> 5670

000

<210> 5671

<400> 5671

000

<210> 5672

<400> 5672

000

<210> 5673

<400> 5673

000

<210> 5674

<400> 5674

000

<210> 5675

<400> 5675

000

<210> 5676

<400> 5676

000

<210> 5677

<400> 5677

000

<210> 5678

<400> 5678

000

<210> 5679

<400> 5679

000

<210

> 5680

<400> 5680

000

<210> 5681

<400> 5681

000

<210> 5682

<400> 5682

000

<210> 5683

<400> 5683

000

<210> 5684

<400> 5684

000

<210> 5685

<400> 5685

000

<210> 5686

<400> 5686

000

<210> 5687

<400> 5687

000

<210> 5688

<400> 5688

000

<210> 5689

<400> 5689

000

<210> 5690

<400> 5690

000

<210> 5691

<400> 5691

000

<210> 5692

<400> 5692

000

<210> 5693

<400> 5693

000

<210> 5694

<400> 5694

000

<210> 5695

<400> 5695

000

<210>

5696

<400> 5696

000

<210> 5697

<400> 5697

000

<210> 5698

<400> 5698

000

<210> 5699

<400> 5699

000

<210> 5700

<400> 5700

000

<210> 5701

<400> 5701

000

<210> 5702

<400> 5702

000

<210> 5703

<400> 5703

000

<210> 5704

<400> 5704

000

<210> 5705

<400> 5705

000

<210> 5706

<400> 5706

000

<210> 5707

<400> 5707

000

<210> 5708

<400> 5708

000

<210> 5709

<400> 5709

000

<210> 5710

<400> 5710

000

<210> 5711

<400> 5711

000

<210> 5712

<400> 5712

000

<210> 5713

<400> 5713

000

<210> 5714

<400> 5714

000

<210> 5715

<400> 5715

000

<210> 5716

<400> 5716

000

<210> 5717

<400> 5717

000

<210> 5718

<400> 5718

000

<210> 5719

<400> 5719

000

<210> 5720

<400> 5720

000

<210> 5721

<400> 5721

000

<210> 5722

<400> 5722

000

<210> 5723

<400> 5723

000

<210> 5724

<400> 5724

000

<210> 5725

<400> 5725

000

<210> 5726

<400> 5726

000

<210> 5727

<400> 5727

000

<210> 5728

<

400> 5728

000

<210> 5729

<400> 5729

000

<210> 5730

<400> 5730

000

<210> 5731

<400> 5731

000

<210> 5732

<400> 5732

000

<210> 5733

<400> 5733

000

<210> 5734

<400> 5734

000

<210> 5735

<400> 5735

000

<210> 5736

<400> 5736

000

<210> 5737

<400> 5737

000

<210> 5738

<400> 5738

000

<210> 5739

<400> 5739

000

<210> 5740

<400> 5740

000

<210> 5741

<400> 5741

000

<210> 5742

<400> 5742

000

<210> 5743

<400> 5743

000

<210> 5744

<400

> 5744

000

<210> 5745

<400> 5745

000

<210> 5746

<400> 5746

000

<210> 5747

<400> 5747

000

<210> 5748

<400> 5748

000

<210> 5749

<400> 5749

000

<210> 5750

<400> 5750

000

<210> 5751

<400> 5751

000

<210> 5752

<400> 5752

000

<210> 5753

<400> 5753

000

<210> 5754

<400> 5754

000

<210> 5755

<400> 5755

000

<210> 5756

<400> 5756

000

<210> 5757

<400> 5757

000

<210> 5758

<400> 5758

000

<210> 5759

<400> 5759

000

<210> 5760

<400>

5760

000

<210> 5761

<400> 5761

000

<210> 5762

<400> 5762

000

<210> 5763

<400> 5763

000

<210> 5764

<400> 5764

000

<210> 5765

<400> 5765

000

<210> 5766

<400> 5766

000

<210> 5767

<400> 5767

000

<210> 5768

<400> 5768

000

<210> 5769

<400> 5769

000

<210> 5770

<400> 5770

000

<210> 5771

<400> 5771

000

<210> 5772

<400> 5772

000

<210> 5773

<400> 5773

000

<210> 5774

<400> 5774

000

<210> 5775

<400> 5775

000

<210> 5776

<400> 5776

000

<210> 5777

<400> 5777

000

<210> 5778

<400> 5778

000

<210> 5779

<400> 5779

000

<210> 5780

<400> 5780

000

<210> 5781

<400> 5781

000

<210> 5782

<400> 5782

000

<210> 5783

<400> 5783

000

<210> 5784

<400> 5784

000

<210> 5785

<400> 5785

000

<210> 5786

<400> 5786

000

<210> 5787

<400> 5787

000

<210> 5788

<400> 5788

000

<210> 5789

<400> 5789

000

<210> 5790

<400> 5790

000

<210> 5791

<400> 5791

000

<210> 5792

<400> 5792

000

<210> 5793

<400> 5793

000

<210> 5794

<400> 5794

000

<210> 5795

<400> 5795

000

<210> 5796

<400> 5796

000

<210> 5797

<400> 5797

000

<210> 5798

<400> 5798

000

<210> 5799

<400> 5799

000

<210> 5800

<400> 5800

000

<210> 5801

<400> 5801

000

<210> 5802

<400> 5802

000

<210> 5803

<400> 5803

000

<210> 5804

<400> 5804

000

<210> 5805

<400> 5805

000

<210> 5806

<400> 5806

000

<210> 5807

<400> 5807

000

<210> 5808

<400> 5808

000

<

210> 5809

<400> 5809

000

<210> 5810

<400> 5810

000

<210> 5811

<400> 5811

000

<210> 5812

<400> 5812

000

<210> 5813

<400> 5813

000

<210> 5814

<400> 5814

000

<210> 5815

<400> 5815

000

<210> 5816

<400> 5816

000

<210> 5817

<400> 5817

000

<210> 5818

<400> 5818

000

<210> 5819

<400> 5819

000

<210> 5820

<400> 5820

000

<210> 5821

<400> 5821

000

<210> 5822

<400> 5822

000

<210> 5823

<400> 5823

000

<210> 5824

<400> 5824

000

<210

> 5825

<400> 5825

000

<210> 5826

<400> 5826

000

<210> 5827

<400> 5827

000

<210> 5828

<400> 5828

000

<210> 5829

<400> 5829

000

<210> 5830

<400> 5830

000

<210> 5831

<400> 5831

000

<210> 5832

<400> 5832

000

<210> 5833

<400> 5833

000

<210> 5834

<400> 5834

000

<210> 5835

<400> 5835

000

<210> 5836

<400> 5836

000

<210> 5837

<400> 5837

000

<210> 5838

<400> 5838

000

<210> 5839

<400> 5839

000

<210> 5840

<400> 5840

000

<210>

5841

<400> 5841

000

<210> 5842

<400> 5842

000

<210> 5843

<400> 5843

000

<210> 5844

<400> 5844

000

<210> 5845

<400> 5845

000

<210> 5846

<400> 5846

000

<210> 5847

<400> 5847

000

<210> 5848

<400> 5848

000

<210> 5849

<400> 5849

000

<210> 5850

<400> 5850

000

<210> 5851

<400> 5851

000

<210> 5852

<400> 5852

000

<210> 5853

<400> 5853

000

<210> 5854

<400> 5854

000

<210> 5855

<400> 5855

000

<210> 5856

<400> 5856

000

<210> 5857

<400> 5857

000

<210> 5858

<400> 5858

000

<210> 5859

<400> 5859

000

<210> 5860

<400> 5860

000

<210> 5861

<400> 5861

000

<210> 5862

<400> 5862

000

<210> 5863

<400> 5863

000

<210> 5864

<400> 5864

000

<210> 5865

<400> 5865

000

<210> 5866

<400> 5866

000

<210> 5867

<400> 5867

000

<210> 5868

<400> 5868

000

<210> 5869

<400> 5869

000

<210> 5870

<400> 5870

000

<210> 5871

<400> 5871

000

<210> 5872

<400> 5872

000

<210> 5873

<

400> 5873

000

<210> 5874

<400> 5874

000

<210> 5875

<400> 5875

000

<210> 5876

<400> 5876

000

<210> 5877

<400> 5877

000

<210> 5878

<400> 5878

000

<210> 5879

<400> 5879

000

<210> 5880

<400> 5880

000

<210> 5881

<400> 5881

000

<210> 5882

<400> 5882

000

<210> 5883

<400> 5883

000

<210> 5884

<400> 5884

000

<210> 5885

<400> 5885

000

<210> 5886

<400> 5886

000

<210> 5887

<400> 5887

000

<210> 5888

<400> 5888

000

<210> 5889

<400

> 5889

000

<210> 5890

<400> 5890

000

<210> 5891

<400> 5891

000

<210> 5892

<400> 5892

000

<210> 5893

<400> 5893

000

<210> 5894

<400> 5894

000

<210> 5895

<400> 5895

000

<210> 5896

<400> 5896

000

<210> 5897

<400> 5897

000

<210> 5898

<400> 5898

000

<210> 5899

<400> 5899

000

<210> 5900

<400> 5900

000

<210> 5901

<400> 5901

000

<210> 5902

<400> 5902

000

<210> 5903

<400> 5903

000

<210> 5904

<400> 5904

000

<210> 5905

<400>

5905

000

<210> 5906

<400> 5906

000

<210> 5907

<400> 5907

000

<210> 5908

<400> 5908

000

<210> 5909

<400> 5909

000

<210> 5910

<400> 5910

000

<210> 5911

<400> 5911

000

<210> 5912

<400> 5912

000

<210> 5913

<400> 5913

000

<210> 5914

<400> 5914

000

<210> 5915

<400> 5915

000

<210> 5916

<400> 5916

000

<210> 5917

<400> 5917

000

<210> 5918

<400> 5918

000

<210> 5919

<400> 5919

000

<210> 5920

<400> 5920

000

<210> 5921

<400> 5921

000

<210> 5922

<400> 5922

000

<210> 5923

<400> 5923

000

<210> 5924

<400> 5924

000

<210> 5925

<400> 5925

000

<210> 5926

<400> 5926

000

<210> 5927

<400> 5927

000

<210> 5928

<400> 5928

000

<210> 5929

<400> 5929

000

<210> 5930

<400> 5930

000

<210> 5931

<400> 5931

000

<210> 5932

<400> 5932

000

<210> 5933

<400> 5933

000

<210> 5934

<400> 5934

000

<210> 5935

<400> 5935

000

<210> 5936

<400> 5936

000

<210> 5937

<400> 5937

000

<210> 5938

<400> 5938

000

<210> 5939

<400> 5939

000

<210> 5940

<400> 5940

000

<210> 5941

<400> 5941

000

<210> 5942

<400> 5942

000

<210> 5943

<400> 5943

000

<210> 5944

<400> 5944

000

<210> 5945

<400> 5945

000

<210> 5946

<400> 5946

000

<210> 5947

<400> 5947

000

<210> 5948

<400> 5948

000

<210> 5949

<400> 5949

000

<210> 5950

<400> 5950

000

<210> 5951

<400> 5951

000

<210> 5952

<400> 5952

000

<210> 5953

<400> 5953

000

<

210> 5954

<400> 5954

000

<210> 5955

<400> 5955

000

<210> 5956

<400> 5956

000

<210> 5957

<400> 5957

000

<210> 5958

<400> 5958

000

<210> 5959

<400> 5959

000

<210> 5960

<400> 5960

000

<210> 5961

<400> 5961

000

<210> 5962

<400> 5962

000

<210> 5963

<400> 5963

000

<210> 5964

<400> 5964

000

<210> 5965

<400> 5965

000

<210> 5966

<400> 5966

000

<210> 5967

<400> 5967

000

<210> 5968

<400> 5968

000

<210> 5969

<400> 5969

000

<210

> 5970

<400> 5970

000

<210> 5971

<400> 5971

000

<210> 5972

<400> 5972

000

<210> 5973

<400> 5973

000

<210> 5974

<400> 5974

000

<210> 5975

<400> 5975

000

<210> 5976

<400> 5976

000

<210> 5977

<400> 5977

000

<210> 5978

<400> 5978

000

<210> 5979

<400> 5979

000

<210> 5980

<400> 5980

000

<210> 5981

<400> 5981

000

<210> 5982

<400> 5982

000

<210> 5983

<400> 5983

000

<210> 5984

<400> 5984

000

<210> 5985

<400> 5985

000

<210>

5986

<400> 5986

000

<210> 5987

<400> 5987

000

<210> 5988

<400> 5988

000

<210> 5989

<400> 5989

000

<210> 5990

<400> 5990

000

<210> 5991

<400> 5991

000

<210> 5992

<400> 5992

000

<210> 5993

<400> 5993

000

<210> 5994

<400> 5994

000

<210> 5995

<400> 5995

000

<210> 5996

<400> 5996

000

<210> 5997

<400> 5997

000

<210> 5998

<400> 5998

000

<210> 5999

<400> 5999

000

<210> 6000

<400> 6000

000

<210> 6001

<400> 6001

000

<210> 6002

<400> 6002

000

<210> 6003

<400> 6003

000

<210> 6004

<400> 6004

000

<210> 6005

<400> 6005

000

<210> 6006

<400> 6006

000

<210> 6007

<400> 6007

000

<210> 6008

<400> 6008

000

<210> 6009

<400> 6009

000

<210> 6010

<400> 6010

000

<210> 6011

<400> 6011

000

<210> 6012

<400> 6012

000

<210> 6013

<400> 6013

000

<210> 6014

<400> 6014

000

<210> 6015

<400> 6015

000

<210> 6016

<400> 6016

000

<210> 6017

<400> 6017

000

<210> 6018

<

400> 6018

000

<210> 6019

<400> 6019

000

<210> 6020

<400> 6020

000

<210> 6021

<400> 6021

000

<210> 6022

<400> 6022

000

<210> 6023

<400> 6023

000

<210> 6024

<400> 6024

000

<210> 6025

<400> 6025

000

<210> 6026

<400> 6026

000

<210> 6027

<400> 6027

000

<210> 6028

<400> 6028

000

<210> 6029

<400> 6029

000

<210> 6030

<400> 6030

000

<210> 6031

<400> 6031

000

<210> 6032

<400> 6032

000

<210> 6033

<400> 6033

000

<210> 6034

<400

> 6034

000

<210> 6035

<400> 6035

000

<210> 6036

<400> 6036

000

<210> 6037

<400> 6037

000

<210> 6038

<400> 6038

000

<210> 6039

<400> 6039

000

<210> 6040

<400> 6040

000

<210> 6041

<400> 6041

000

<210> 6042

<400> 6042

000

<210> 6043

<400> 6043

000

<210> 6044

<400> 6044

000

<210> 6045

<400> 6045

000

<210> 6046

<400> 6046

000

<210> 6047

<400> 6047

000

<210> 6048

<400> 6048

000

<210> 6049

<400> 6049

000

<210> 6050

<400>

6050

000

<210> 6051

<400> 6051

000

<210> 6052

<400> 6052

000

<210> 6053

<400> 6053

000

<210> 6054

<400> 6054

000

<210> 6055

<400> 6055

000

<210> 6056

<400> 6056

000

<210> 6057

<400> 6057

000

<210> 6058

<400> 6058

000

<210> 6059

<400> 6059

000

<210> 6060

<400> 6060

000

<210> 6061

<400> 6061

000

<210> 6062

<400> 6062

000

<210> 6063

<400> 6063

000

<210> 6064

<400> 6064

000

<210> 6065

<400> 6065

000

<210> 6066

<400> 6066

000

<210> 6067

<400> 6067

000

<210> 6068

<400> 6068

000

<210> 6069

<400> 6069

000

<210> 6070

<400> 6070

000

<210> 6071

<400> 6071

000

<210> 6072

<400> 6072

000

<210> 6073

<400> 6073

000

<210> 6074

<400> 6074

000

<210> 6075

<400> 6075

000

<210> 6076

<400> 6076

000

<210> 6077

<400> 6077

000

<210> 6078

<400> 6078

000

<210> 6079

<400> 6079

000

<210> 6080

<400> 6080

000

<210> 6081

<400> 6081

000

<210> 6082

<400> 6082

000

<210> 6083

<400> 6083

000

<210> 6084

<400> 6084

000

<210> 6085

<400> 6085

000

<210> 6086

<400> 6086

000

<210> 6087

<400> 6087

000

<210> 6088

<400> 6088

000

<210> 6089

<400> 6089

000

<210> 6090

<400> 6090

000

<210> 6091

<400> 6091

000

<210> 6092

<400> 6092

000

<210> 6093

<400> 6093

000

<210> 6094

<400> 6094

000

<210> 6095

<400> 6095

000

<210> 6096

<400> 6096

000

<210> 6097

<400> 6097

000

<210> 6098

<400> 6098

000

<

210> 6099

<400> 6099

000

<210> 6100

<400> 6100

000

<210> 6101

<400> 6101

000

<210> 6102

<400> 6102

000

<210> 6103

<400> 6103

000

<210> 6104

<400> 6104

000

<210> 6105

<400> 6105

000

<210> 6106

<400> 6106

000

<210> 6107

<400> 6107

000

<210> 6108

<400> 6108

000

<210> 6109

<400> 6109

000

<210> 6110

<400> 6110

000

<210> 6111

<400> 6111

000

<210> 6112

<400> 6112

000

<210> 6113

<400> 6113

000

<210> 6114

<400> 6114

000

<210

> 6115

<400> 6115

000

<210> 6116

<400> 6116

000

<210> 6117

<400> 6117

000

<210> 6118

<400> 6118

000

<210> 6119

<400> 6119

000

<210> 6120

<400> 6120

000

<210> 6121

<400> 6121

000

<210> 6122

<400> 6122

000

<210> 6123

<400> 6123

000

<210> 6124

<400> 6124

000

<210> 6125

<400> 6125

000

<210> 6126

<400> 6126

000

<210> 6127

<400> 6127

000

<210> 6128

<400> 6128

000

<210> 6129

<400> 6129

000

<210> 6130

<400> 6130

000

<210>

6131

<400> 6131

000

<210> 6132

<400> 6132

000

<210> 6133

<400> 6133

000

<210> 6134

<400> 6134

000

<210> 6135

<400> 6135

000

<210> 6136

<400> 6136

000

<210> 6137

<400> 6137

000

<210> 6138

<400> 6138

000

<210> 6139

<400> 6139

000

<210> 6140

<400> 6140

000

<210> 6141

<400> 6141

000

<210> 6142

<400> 6142

000

<210> 6143

<400> 6143

000

<210> 6144

<400> 6144

000

<210> 6145

<400> 6145

000

<210> 6146

<400> 6146

000

<210> 6147

<400> 6147

000

<210> 6148

<400> 6148

000

<210> 6149

<400> 6149

000

<210> 6150

<400> 6150

000

<210> 6151

<400> 6151

000

<210> 6152

<400> 6152

000

<210> 6153

<400> 6153

000

<210> 6154

<400> 6154

000

<210> 6155

<400> 6155

000

<210> 6156

<400> 6156

000

<210> 6157

<400> 6157

000

<210> 6158

<400> 6158

000

<210> 6159

<400> 6159

000

<210> 6160

<400> 6160

000

<210> 6161

<400> 6161

000

<210> 6162

<400> 6162

000

<210> 6163

<

400> 6163

000

<210> 6164

<400> 6164

000

<210> 6165

<400> 6165

000

<210> 6166

<400> 6166

000

<210> 6167

<400> 6167

000

<210> 6168

<400> 6168

000

<210> 6169

<400> 6169

000

<210> 6170

<400> 6170

000

<210> 6171

<400> 6171

000

<210> 6172

<400> 6172

000

<210> 6173

<400> 6173

000

<210> 6174

<400> 6174

000

<210> 6175

<400> 6175

000

<210> 6176

<400> 6176

000

<210> 6177

<400> 6177

000

<210> 6178

<400> 6178

000

<210> 6179

<400

> 6179

000

<210> 6180

<400> 6180

000

<210> 6181

<400> 6181

000

<210> 6182

<400> 6182

000

<210> 6183

<400> 6183

000

<210> 6184

<400> 6184

000

<210> 6185

<400> 6185

000

<210> 6186

<400> 6186

000

<210> 6187

<400> 6187

000

<210> 6188

<400> 6188

000

<210> 6189

<400> 6189

000

<210> 6190

<400> 6190

000

<210> 6191

<400> 6191

000

<210> 6192

<400> 6192

000

<210> 6193

<400> 6193

000

<210> 6194

<400> 6194

000

<210> 6195

<400>

6195

000

<210> 6196

<400> 6196

000

<210> 6197

<400> 6197

000

<210> 6198

<400> 6198

000

<210> 6199

<400> 6199

000

<210> 6200

<400> 6200

000

<210> 6201

<400> 6201

000

<210> 6202

<400> 6202

000

<210> 6203

<400> 6203

000

<210> 6204

<400> 6204

000

<210> 6205

<400> 6205

000

<210> 6206

<400> 6206

000

<210> 6207

<400> 6207

000

<210> 6208

<400> 6208

000

<210> 6209

<400> 6209

000

<210> 6210

<400> 6210

000

<210> 6211

<400> 6211

000

<210> 6212

<400> 6212

000

<210> 6213

<400> 6213

000

<210> 6214

<400> 6214

000

<210> 6215

<400> 6215

000

<210> 6216

<400> 6216

000

<210> 6217

<400> 6217

000

<210> 6218

<400> 6218

000

<210> 6219

<400> 6219

000

<210> 6220

<400> 6220

000

<210> 6221

<400> 6221

000

<210> 6222

<400> 6222

000

<210> 6223

<400> 6223

000

<210> 6224

<400> 6224

000

<210> 6225

<400> 6225

000

<210> 6226

<400> 6226

000

<210> 6227

<400> 6227

000

<210> 6228

<400> 6228

000

<210> 6229

<400> 6229

000

<210> 6230

<400> 6230

000

<210> 6231

<400> 6231

000

<210> 6232

<400> 6232

000

<210> 6233

<400> 6233

000

<210> 6234

<400> 6234

000

<210> 6235

<400> 6235

000

<210> 6236

<400> 6236

000

<210> 6237

<400> 6237

000

<210> 6238

<400> 6238

000

<210> 6239

<400> 6239

000

<210> 6240

<400> 6240

000

<210> 6241

<400> 6241

000

<210> 6242

<400> 6242

000

<210> 6243

<400> 6243

000

<

210> 6244

<400> 6244

000

<210> 6245

<400> 6245

000

<210> 6246

<400> 6246

000

<210> 6247

<400> 6247

000

<210> 6248

<400> 6248

000

<210> 6249

<400> 6249

000

<210> 6250

<400> 6250

000

<210> 6251

<400> 6251

000

<210> 6252

<400> 6252

000

<210> 6253

<400> 6253

000

<210> 6254

<400> 6254

000

<210> 6255

<400> 6255

000

<210> 6256

<400> 6256

000

<210> 6257

<400> 6257

000

<210> 6258

<400> 6258

000

<210> 6259

<400> 6259

000

<210

> 6260

<400> 6260

000

<210> 6261

<400> 6261

000

<210> 6262

<400> 6262

000

<210> 6263

<400> 6263

000

<210> 6264

<400> 6264

000

<210> 6265

<400> 6265

000

<210> 6266

<400> 6266

000

<210> 6267

<400> 6267

000

<210> 6268

<400> 6268

000

<210> 6269

<400> 6269

000

<210> 6270

<400> 6270

000

<210> 6271

<400> 6271

000

<210> 6272

<400> 6272

000

<210> 6273

<400> 6273

000

<210> 6274

<400> 6274

000

<210> 6275

<400> 6275

000

<210>

6276

<400> 6276

000

<210> 6277

<400> 6277

000

<210> 6278

<400> 6278

000

<210> 6279

<400> 6279

000

<210> 6280

<400> 6280

000

<210> 6281

<400> 6281

000

<210> 6282

<400> 6282

000

<210> 6283

<400> 6283

000

<210> 6284

<400> 6284

000

<210> 6285

<400> 6285

000

<210> 6286

<400> 6286

000

<210> 6287

<400> 6287

000

<210> 6288

<400> 6288

000

<210> 6289

<400> 6289

000

<210> 6290

<400> 6290

000

<210> 6291

<400> 6291

000

<210> 6292

<400> 6292

000

<210> 6293

<400> 6293

000

<210> 6294

<400> 6294

000

<210> 6295

<400> 6295

000

<210> 6296

<400> 6296

000

<210> 6297

<400> 6297

000

<210> 6298

<400> 6298

000

<210> 6299

<400> 6299

000

<210> 6300

<400> 6300

000

<210> 6301

<400> 6301

000

<210> 6302

<400> 6302

000

<210> 6303

<400> 6303

000

<210> 6304

<400> 6304

000

<210> 6305

<400> 6305

000

<210> 6306

<400> 6306

000

<210> 6307

<400> 6307

000

<210> 6308

<

400> 6308

000

<210> 6309

<400> 6309

000

<210> 6310

<400> 6310

000

<210> 6311

<400> 6311

000

<210> 6312

<400> 6312

000

<210> 6313

<400> 6313

000

<210> 6314

<400> 6314

000

<210> 6315

<400> 6315

000

<210> 6316

<400> 6316

000

<210> 6317

<400> 6317

000

<210> 6318

<400> 6318

000

<210> 6319

<400> 6319

000

<210> 6320

<400> 6320

000

<210> 6321

<400> 6321

000

<210> 6322

<400> 6322

000

<210> 6323

<400> 6323

000

<210> 6324

<400

> 6324

000

<210> 6325

<400> 6325

000

<210> 6326

<400> 6326

000

<210> 6327

<400> 6327

000

<210> 6328

<400> 6328

000

<210> 6329

<400> 6329

000

<210> 6330

<400> 6330

000

<210> 6331

<400> 6331

000

<210> 6332

<400> 6332

000

<210> 6333

<400> 6333

000

<210> 6334

<400> 6334

000

<210> 6335

<400> 6335

000

<210> 6336

<400> 6336

000

<210> 6337

<400> 6337

000

<210> 6338

<400> 6338

000

<210> 6339

<400> 6339

000

<210> 6340

<400>

6340

000

<210> 6341

<400> 6341

000

<210> 6342

<400> 6342

000

<210> 6343

<400> 6343

000

<210> 6344

<400> 6344

000

<210> 6345

<400> 6345

000

<210> 6346

<400> 6346

000

<210> 6347

<400> 6347

000

<210> 6348

<400> 6348

000

<210> 6349

<400> 6349

000

<210> 6350

<400> 6350

000

<210> 6351

<400> 6351

000

<210> 6352

<400> 6352

000

<210> 6353

<400> 6353

000

<210> 6354

<400> 6354

000

<210> 6355

<400> 6355

000

<210> 6356

<400> 6356

000

<210> 6357

<400> 6357

000

<210> 6358

<400> 6358

000

<210> 6359

<400> 6359

000

<210> 6360

<400> 6360

000

<210> 6361

<400> 6361

000

<210> 6362

<400> 6362

000

<210> 6363

<400> 6363

000

<210> 6364

<400> 6364

000

<210> 6365

<400> 6365

000

<210> 6366

<400> 6366

000

<210> 6367

<400> 6367

000

<210> 6368

<400> 6368

000

<210> 6369

<400> 6369

000

<210> 6370

<400> 6370

000

<210> 6371

<400> 6371

000

<210> 6372

<400> 6372

000

<210> 6373

<400> 6373

000

<210> 6374

<400> 6374

000

<210> 6375

<400> 6375

000

<210> 6376

<400> 6376

000

<210> 6377

<400> 6377

000

<210> 6378

<400> 6378

000

<210> 6379

<400> 6379

000

<210> 6380

<400> 6380

000

<210> 6381

<400> 6381

000

<210> 6382

<400> 6382

000

<210> 6383

<400> 6383

000

<210> 6384

<400> 6384

000

<210> 6385

<400> 6385

000

<210> 6386

<400> 6386

000

<210> 6387

<400> 6387

000

<210> 6388

<400> 6388

000

<

210> 6389

<400> 6389

000

<210> 6390

<400> 6390

000

<210> 6391

<400> 6391

000

<210> 6392

<400> 6392

000

<210> 6393

<400> 6393

000

<210> 6394

<400> 6394

000

<210> 6395

<400> 6395

000

<210> 6396

<400> 6396

000

<210> 6397

<400> 6397

000

<210> 6398

<400> 6398

000

<210> 6399

<400> 6399

000

<210> 6400

<400> 6400

000

<210> 6401

<400> 6401

000

<210> 6402

<400> 6402

000

<210> 6403

<400> 6403

000

<210> 6404

<400> 6404

000

<210

> 6405

<400> 6405

000

<210> 6406

<400> 6406

000

<210> 6407

<400> 6407

000

<210> 6408

<400> 6408

000

<210> 6409

<400> 6409

000

<210> 6410

<400> 6410

000

<210> 6411

<400> 6411

000

<210> 6412

<400> 6412

000

<210> 6413

<400> 6413

000

<210> 6414

<400> 6414

000

<210> 6415

<400> 6415

000

<210> 6416

<400> 6416

000

<210> 6417

<400> 6417

000

<210> 6418

<400> 6418

000

<210> 6419

<400> 6419

000

<210> 6420

<400> 6420

000

<210>

6421

<400> 6421

000

<210> 6422

<400> 6422

000

<210> 6423

<400> 6423

000

<210> 6424

<400> 6424

000

<210> 6425

<400> 6425

000

<210> 6426

<400> 6426

000

<210> 6427

<400> 6427

000

<210> 6428

<400> 6428

000

<210> 6429

<400> 6429

000

<210> 6430

<400> 6430

000

<210> 6431

<400> 6431

000

<210> 6432

<400> 6432

000

<210> 6433

<400> 6433

000

<210> 6434

<400> 6434

000

<210> 6435

<400> 6435

000

<210> 6436

<400> 6436

000

<210> 6437

<400> 6437

000

<210> 6438

<400> 6438

000

<210> 6439

<400> 6439

000

<210> 6440

<400> 6440

000

<210> 6441

<400> 6441

000

<210> 6442

<400> 6442

000

<210> 6443

<400> 6443

000

<210> 6444

<400> 6444

000

<210> 6445

<400> 6445

000

<210> 6446

<400> 6446

000

<210> 6447

<400> 6447

000

<210> 6448

<400> 6448

000

<210> 6449

<400> 6449

000

<210> 6450

<400> 6450

000

<210> 6451

<400> 6451

000

<210> 6452

<400> 6452

000

<210> 6453

<

400> 6453

000

<210> 6454

<400> 6454

000

<210> 6455

<400> 6455

000

<210> 6456

<400> 6456

000

<210> 6457

<400> 6457

000

<210> 6458

<400> 6458

000

<210> 6459

<400> 6459

000

<210> 6460

<400> 6460

000

<210> 6461

<400> 6461

000

<210> 6462

<400> 6462

000

<210> 6463

<400> 6463

000

<210> 6464

<400> 6464

000

<210> 6465

<400> 6465

000

<210> 6466

<400> 6466

000

<210> 6467

<400> 6467

000

<210> 6468

<400> 6468

000

<210> 6469

<400

> 6469

000

<210> 6470

<400> 6470

000

<210> 6471

<400> 6471

000

<210> 6472

<400> 6472

000

<210> 6473

<400> 6473

000

<210> 6474

<400> 6474

000

<210> 6475

<400> 6475

000

<210> 6476

<400> 6476

000

<210> 6477

<400> 6477

000

<210> 6478

<400> 6478

000

<210> 6479

<400> 6479

000

<210> 6480

<400> 6480

000

<210> 6481

<400> 6481

000

<210> 6482

<400> 6482

000

<210> 6483

<400> 6483

000

<210> 6484

<400> 6484

000

<210> 6485

<400>

6485

000

<210> 6486

<400> 6486

000

<210> 6487

<400> 6487

000

<210> 6488

<400> 6488

000

<210> 6489

<400> 6489

000

<210> 6490

<400> 6490

000

<210> 6491

<400> 6491

000

<210> 6492

<400> 6492

000

<210> 6493

<400> 6493

000

<210> 6494

<400> 6494

000

<210> 6495

<400> 6495

000

<210> 6496

<400> 6496

000

<210> 6497

<400> 6497

000

<210> 6498

<400> 6498

000

<210> 6499

<400> 6499

000

<210> 6500

<400> 6500

000

<210> 6501

<400> 6501

000

<210> 6502

<400> 6502

000

<210> 6503

<400> 6503

000

<210> 6504

<400> 6504

000

<210> 6505

<400> 6505

000

<210> 6506

<400> 6506

000

<210> 6507

<400> 6507

000

<210> 6508

<400> 6508

000

<210> 6509

<400> 6509

000

<210> 6510

<400> 6510

000

<210> 6511

<400> 6511

000

<210> 6512

<400> 6512

000

<210> 6513

<400> 6513

000

<210> 6514

<400> 6514

000

<210> 6515

<400> 6515

000

<210> 6516

<400> 6516

000

<210> 6517

<400> 6517

000

<210> 6518

<400> 6518

000

<210> 6519

<400> 6519

000

<210> 6520

<400> 6520

000

<210> 6521

<400> 6521

000

<210> 6522

<400> 6522

000

<210> 6523

<400> 6523

000

<210> 6524

<400> 6524

000

<210> 6525

<400> 6525

000

<210> 6526

<400> 6526

000

<210> 6527

<400> 6527

000

<210> 6528

<400> 6528

000

<210> 6529

<400> 6529

000

<210> 6530

<400> 6530

000

<210> 6531

<400> 6531

000

<210> 6532

<400> 6532

000

<210> 6533

<400> 6533

000

<

210> 6534

<400> 6534

000

<210> 6535

<400> 6535

000

<210> 6536

<400> 6536

000

<210> 6537

<400> 6537

000

<210> 6538

<400> 6538

000

<210> 6539

<400> 6539

000

<210> 6540

<400> 6540

000

<210> 6541

<400> 6541

000

<210> 6542

<400> 6542

000

<210> 6543

<400> 6543

000

<210> 6544

<400> 6544

000

<210> 6545

<400> 6545

000

<210> 6546

<400> 6546

000

<210> 6547

<400> 6547

000

<210> 6548

<400> 6548

000

<210> 6549

<400> 6549

000

<210

> 6550

<400> 6550

000

<210> 6551

<400> 6551

000

<210> 6552

<400> 6552

000

<210> 6553

<400> 6553

000

<210> 6554

<400> 6554

000

<210> 6555

<400> 6555

000

<210> 6556

<400> 6556

000

<210> 6557

<400> 6557

000

<210> 6558

<400> 6558

000

<210> 6559

<400> 6559

000

<210> 6560

<400> 6560

000

<210> 6561

<400> 6561

000

<210> 6562

<400> 6562

000

<210> 6563

<400> 6563

000

<210> 6564

<400> 6564

000

<210> 6565

<400> 6565

000

<210>

6566

<400> 6566

000

<210> 6567

<400> 6567

000

<210> 6568

<400> 6568

000

<210> 6569

<400> 6569

000

<210> 6570

<400> 6570

000

<210> 6571

<400> 6571

000

<210> 6572

<400> 6572

000

<210> 6573

<400> 6573

000

<210> 6574

<400> 6574

000

<210> 6575

<400> 6575

000

<210> 6576

<400> 6576

000

<210> 6577

<400> 6577

000

<210> 6578

<400> 6578

000

<210> 6579

<400> 6579

000

<210> 6580

<400> 6580

000

<210> 6581

<400> 6581

000

<210> 6582

<400> 6582

000

<210> 6583

<400> 6583

000

<210> 6584

<400> 6584

000

<210> 6585

<400> 6585

000

<210> 6586

<400> 6586

000

<210> 6587

<400> 6587

000

<210> 6588

<400> 6588

000

<210> 6589

<400> 6589

000

<210> 6590

<400> 6590

000

<210> 6591

<400> 6591

000

<210> 6592

<400> 6592

000

<210> 6593

<400> 6593

000

<210> 6594

<400> 6594

000

<210> 6595

<400> 6595

000

<210> 6596

<400> 6596

000

<210> 6597

<400> 6597

000

<210> 6598

<

400> 6598

000

<210> 6599

<400> 6599

000

<210> 6600

<400> 6600

000

<210> 6601

<400> 6601

000

<210> 6602

<400> 6602

000

<210> 6603

<400> 6603

000

<210> 6604

<400> 6604

000

<210> 6605

<400> 6605

000

<210> 6606

<400> 6606

000

<210> 6607

<400> 6607

000

<210> 6608

<400> 6608

000

<210> 6609

<400> 6609

000

<210> 6610

<400> 6610

000

<210> 6611

<400> 6611

000

<210> 6612

<400> 6612

000

<210> 6613

<400> 6613

000

<210> 6614

<400

> 6614

000

<210> 6615

<400> 6615

000

<210> 6616

<400> 6616

000

<210> 6617

<400> 6617

000

<210> 6618

<400> 6618

000

<210> 6619

<400> 6619

000

<210> 6620

<400> 6620

000

<210> 6621

<400> 6621

000

<210> 6622

<400> 6622

000

<210> 6623

<400> 6623

000

<210> 6624

<400> 6624

000

<210> 6625

<400> 6625

000

<210> 6626

<400> 6626

000

<210> 6627

<400> 6627

000

<210> 6628

<400> 6628

000

<210> 6629

<400> 6629

000

<210> 6630

<400>

6630

000

<210> 6631

<400> 6631

000

<210> 6632

<400> 6632

000

<210> 6633

<400> 6633

000

<210> 6634

<400> 6634

000

<210> 6635

<400> 6635

000

<210> 6636

<400> 6636

000

<210> 6637

<400> 6637

000

<210> 6638

<400> 6638

000

<210> 6639

<400> 6639

000

<210> 6640

<400> 6640

000

<210> 6641

<400> 6641

000

<210> 6642

<400> 6642

000

<210> 6643

<400> 6643

000

<210> 6644

<400> 6644

000

<210> 6645

<400> 6645

000

<210> 6646

<400> 6646

000

<210> 6647

<400> 6647

000

<210> 6648

<400> 6648

000

<210> 6649

<400> 6649

000

<210> 6650

<400> 6650

000

<210> 6651

<400> 6651

000

<210> 6652

<400> 6652

000

<210> 6653

<400> 6653

000

<210> 6654

<400> 6654

000

<210> 6655

<400> 6655

000

<210> 6656

<400> 6656

000

<210> 6657

<400> 6657

000

<210> 6658

<400> 6658

000

<210> 6659

<400> 6659

000

<210> 6660

<400> 6660

000

<210> 6661

<400> 6661

000

<210> 6662

<400> 6662

000

<210> 6663

<400> 6663

000

<210> 6664

<400> 6664

000

<210> 6665

<400> 6665

000

<210> 6666

<400> 6666

000

<210> 6667

<400> 6667

000

<210> 6668

<400> 6668

000

<210> 6669

<400> 6669

000

<210> 6670

<400> 6670

000

<210> 6671

<400> 6671

000

<210> 6672

<400> 6672

000

<210> 6673

<400> 6673

000

<210> 6674

<400> 6674

000

<210> 6675

<400> 6675

000

<210> 6676

<400> 6676

000

<210> 6677

<400> 6677

000

<210> 6678

<400> 6678

000

<

210> 6679

<400> 6679

000

<210> 6680

<400> 6680

000

<210> 6681

<400> 6681

000

<210> 6682

<400> 6682

000

<210> 6683

<400> 6683

000

<210> 6684

<400> 6684

000

<210> 6685

<400> 6685

000

<210> 6686

<400> 6686

000

<210> 6687

<400> 6687

000

<210> 6688

<400> 6688

000

<210> 6689

<400> 6689

000

<210> 6690

<400> 6690

000

<210> 6691

<400> 6691

000

<210> 6692

<400> 6692

000

<210> 6693

<400> 6693

000

<210> 6694

<400> 6694

000

<210

> 6695

<400> 6695

000

<210> 6696

<400> 6696

000

<210> 6697

<400> 6697

000

<210> 6698

<400> 6698

000

<210> 6699

<400> 6699

000

<210> 6700

<400> 6700

000

<210> 6701

<400> 6701

000

<210> 6702

<400> 6702

000

<210> 6703

<400> 6703

000

<210> 6704

<400> 6704

000

<210> 6705

<400> 6705

000

<210> 6706

<400> 6706

000

<210> 6707

<400> 6707

000

<210> 6708

<400> 6708

000

<210> 6709

<400> 6709

000

<210> 6710

<400> 6710

000

<210>

6711

<400> 6711

000

<210> 6712

<400> 6712

000

<210> 6713

<400> 6713

000

<210> 6714

<400> 6714

000

<210> 6715

<400> 6715

000

<210> 6716

<400> 6716

000

<210> 6717

<400> 6717

000

<210> 6718

<400> 6718

000

<210> 6719

<400> 6719

000

<210> 6720

<400> 6720

000

<210> 6721

<400> 6721

000

<210> 6722

<400> 6722

000

<210> 6723

<400> 6723

000

<210> 6724

<400> 6724

000

<210> 6725

<400> 6725

000

<210> 6726

<400> 6726

000

<210> 6727

<400> 6727

000

<210> 6728

<400> 6728

000

<210> 6729

<400> 6729

000

<210> 6730

<400> 6730

000

<210> 6731

<400> 6731

000

<210> 6732

<400> 6732

000

<210> 6733

<400> 6733

000

<210> 6734

<400> 6734

000

<210> 6735

<400> 6735

000

<210> 6736

<400> 6736

000

<210> 6737

<400> 6737

000

<210> 6738

<400> 6738

000

<210> 6739

<400> 6739

000

<210> 6740

<400> 6740

000

<210> 6741

<400> 6741

000

<210> 6742

<400> 6742

000

<210> 6743

<

400> 6743

000

<210> 6744

<400> 6744

000

<210> 6745

<400> 6745

000

<210> 6746

<400> 6746

000

<210> 6747

<400> 6747

000

<210> 6748

<400> 6748

000

<210> 6749

<400> 6749

000

<210> 6750

<400> 6750

000

<210> 6751

<400> 6751

000

<210> 6752

<400> 6752

000

<210> 6753

<400> 6753

000

<210> 6754

<400> 6754

000

<210> 6755

<400> 6755

000

<210> 6756

<400> 6756

000

<210> 6757

<400> 6757

000

<210> 6758

<400> 6758

000

<210> 6759

<400

> 6759

000

<210> 6760

<400> 6760

000

<210> 6761

<400> 6761

000

<210> 6762

<400> 6762

000

<210> 6763

<400> 6763

000

<210> 6764

<400> 6764

000

<210> 6765

<400> 6765

000

<210> 6766

<400> 6766

000

<210> 6767

<400> 6767

000

<210> 6768

<400> 6768

000

<210> 6769

<400> 6769

000

<210> 6770

<400> 6770

000

<210> 6771

<400> 6771

000

<210> 6772

<400> 6772

000

<210> 6773

<400> 6773

000

<210> 6774

<400> 6774

000

<210> 6775

<400>

6775

000

<210> 6776

<400> 6776

000

<210> 6777

<400> 6777

000

<210> 6778

<400> 6778

000

<210> 6779

<400> 6779

000

<210> 6780

<400> 6780

000

<210> 6781

<400> 6781

000

<210> 6782

<400> 6782

000

<210> 6783

<400> 6783

000

<210> 6784

<400> 6784

000

<210> 6785

<400> 6785

000

<210> 6786

<400> 6786

000

<210> 6787

<400> 6787

000

<210> 6788

<400> 6788

000

<210> 6789

<400> 6789

000

<210> 6790

<400> 6790

000

<210> 6791

<400> 6791

000

<210> 6792

<400> 6792

000

<210> 6793

<400> 6793

000

<210> 6794

<400> 6794

000

<210> 6795

<400> 6795

000

<210> 6796

<400> 6796

000

<210> 6797

<400> 6797

000

<210> 6798

<400> 6798

000

<210> 6799

<400> 6799

000

<210> 6800

<400> 6800

000

<210> 6801

<400> 6801

000

<210> 6802

<400> 6802

000

<210> 6803

<400> 6803

000

<210> 6804

<400> 6804

000

<210> 6805

<400> 6805

000

<210> 6806

<400> 6806

000

<210> 6807

<400> 6807

000

<210> 6808

<400> 6808

000

<210> 6809

<400> 6809

000

<210> 6810

<400> 6810

000

<210> 6811

<400> 6811

000

<210> 6812

<400> 6812

000

<210> 6813

<400> 6813

000

<210> 6814

<400> 6814

000

<210> 6815

<400> 6815

000

<210> 6816

<400> 6816

000

<210> 6817

<400> 6817

000

<210> 6818

<400> 6818

000

<210> 6819

<400> 6819

000

<210> 6820

<400> 6820

000

<210> 6821

<400> 6821

000

<210> 6822

<400> 6822

000

<210> 6823

<400> 6823

000

<

210> 6824

<400> 6824

000

<210> 6825

<400> 6825

000

<210> 6826

<400> 6826

000

<210> 6827

<400> 6827

000

<210> 6828

<400> 6828

000

<210> 6829

<400> 6829

000

<210> 6830

<400> 6830

000

<210> 6831

<400> 6831

000

<210> 6832

<400> 6832

000

<210> 6833

<400> 6833

000

<210> 6834

<400> 6834

000

<210> 6835

<400> 6835

000

<210> 6836

<400> 6836

000

<210> 6837

<400> 6837

000

<210> 6838

<400> 6838

000

<210> 6839

<400> 6839

000

<210

> 6840

<400> 6840

000

<210> 6841

<400> 6841

000

<210> 6842

<400> 6842

000

<210> 6843

<400> 6843

000

<210> 6844

<400> 6844

000

<210> 6845

<400> 6845

000

<210> 6846

<400> 6846

000

<210> 6847

<400> 6847

000

<210> 6848

<400> 6848

000

<210> 6849

<400> 6849

000

<210> 6850

<400> 6850

000

<210> 6851

<400> 6851

000

<210> 6852

<400> 6852

000

<210> 6853

<400> 6853

000

<210> 6854

<400> 6854

000

<210> 6855

<400> 6855

000

<210>

6856

<400> 6856

000

<210> 6857

<400> 6857

000

<210> 6858

<400> 6858

000

<210> 6859

<400> 6859

000

<210> 6860

<400> 6860

000

<210> 6861

<400> 6861

000

<210> 6862

<400> 6862

000

<210> 6863

<400> 6863

000

<210> 6864

<400> 6864

000

<210> 6865

<400> 6865

000

<210> 6866

<400> 6866

000

<210> 6867

<400> 6867

000

<210> 6868

<400> 6868

000

<210> 6869

<400> 6869

000

<210> 6870

<400> 6870

000

<210> 6871

<400> 6871

000

<210> 6872

<400> 6872

000

<210> 6873

<400> 6873

000

<210> 6874

<400> 6874

000

<210> 6875

<400> 6875

000

<210> 6876

<400> 6876

000

<210> 6877

<400> 6877

000

<210> 6878

<400> 6878

000

<210> 6879

<400> 6879

000

<210> 6880

<400> 6880

000

<210> 6881

<400> 6881

000

<210> 6882

<400> 6882

000

<210> 6883

<400> 6883

000

<210> 6884

<400> 6884

000

<210> 6885

<400> 6885

000

<210> 6886

<400> 6886

000

<210> 6887

<400> 6887

000

<210> 6888

<

400> 6888

000

<210> 6889

<400> 6889

000

<210> 6890

<400> 6890

000

<210> 6891

<400> 6891

000

<210> 6892

<400> 6892

000

<210> 6893

<400> 6893

000

<210> 6894

<400> 6894

000

<210> 6895

<400> 6895

000

<210> 6896

<400> 6896

000

<210> 6897

<400> 6897

000

<210> 6898

<400> 6898

000

<210> 6899

<400> 6899

000

<210> 6900

<400> 6900

000

<210> 6901

<400> 6901

000

<210> 6902

<400> 6902

000

<210> 6903

<400> 6903

000

<210> 6904

<400

> 6904

000

<210> 6905

<400> 6905

000

<210> 6906

<400> 6906

000

<210> 6907

<400> 6907

000

<210> 6908

<400> 6908

000

<210> 6909

<400> 6909

000

<210> 6910

<400> 6910

000

<210> 6911

<400> 6911

000

<210> 6912

<400> 6912

000

<210> 6913

<400> 6913

000

<210> 6914

<400> 6914

000

<210> 6915

<400> 6915

000

<210> 6916

<400> 6916

000

<210> 6917

<400> 6917

000

<210> 6918

<400> 6918

000

<210> 6919

<400> 6919

000

<210> 6920

<400>

6920

000

<210> 6921

<400> 6921

000

<210> 6922

<400> 6922

000

<210> 6923

<400> 6923

000

<210> 6924

<400> 6924

000

<210> 6925

<400> 6925

000

<210> 6926

<400> 6926

000

<210> 6927

<400> 6927

000

<210> 6928

<400> 6928

000

<210> 6929

<400> 6929

000

<210> 6930

<400> 6930

000

<210> 6931

<400> 6931

000

<210> 6932

<400> 6932

000

<210> 6933

<400> 6933

000

<210> 6934

<400> 6934

000

<210> 6935

<400> 6935

000

<210> 6936

<400> 6936

000

<210> 6937

<400> 6937

000

<210> 6938

<400> 6938

000

<210> 6939

<400> 6939

000

<210> 6940

<400> 6940

000

<210> 6941

<400> 6941

000

<210> 6942

<400> 6942

000

<210> 6943

<400> 6943

000

<210> 6944

<400> 6944

000

<210> 6945

<400> 6945

000

<210> 6946

<400> 6946

000

<210> 6947

<400> 6947

000

<210> 6948

<400> 6948

000

<210> 6949

<400> 6949

000

<210> 6950

<400> 6950

000

<210> 6951

<400> 6951

000

<210> 6952

<400> 6952

000

<210> 6953

<400> 6953

000

<210> 6954

<400> 6954

000

<210> 6955

<400> 6955

000

<210> 6956

<400> 6956

000

<210> 6957

<400> 6957

000

<210> 6958

<400> 6958

000

<210> 6959

<400> 6959

000

<210> 6960

<400> 6960

000

<210> 6961

<400> 6961

000

<210> 6962

<400> 6962

000

<210> 6963

<400> 6963

000

<210> 6964

<400> 6964

000

<210> 6965

<400> 6965

000

<210> 6966

<400> 6966

000

<210> 6967

<400> 6967

000

<210> 6968

<400> 6968

000

<

210> 6969

<400> 6969

000

<210> 6970

<400> 6970

000

<210> 6971

<400> 6971

000

<210> 6972

<400> 6972

000

<210> 6973

<400> 6973

000

<210> 6974

<400> 6974

000

<210> 6975

<400> 6975

000

<210> 6976

<400> 6976

000

<210> 6977

<400> 6977

000

<210> 6978

<400> 6978

000

<210> 6979

<400> 6979

000

<210> 6980

<400> 6980

000

<210> 6981

<400> 6981

000

<210> 6982

<400> 6982

000

<210> 6983

<400> 6983

000

<210> 6984

<400> 6984

000

<210

> 6985

<400> 6985

000

<210> 6986

<400> 6986

000

<210> 6987

<400> 6987

000

<210> 6988

<400> 6988

000

<210> 6989

<400> 6989

000

<210> 6990

<400> 6990

000

<210> 6991

<400> 6991

000

<210> 6992

<400> 6992

000

<210> 6993

<400> 6993

000

<210> 6994

<400> 6994

000

<210> 6995

<400> 6995

000

<210> 6996

<400> 6996

000

<210> 6997

<400> 6997

000

<210> 6998

<400> 6998

000

<210> 6999

<400> 6999

000

<210> 7000

<400> 7000

000

<210>

7001

<400> 7001

000

<210> 7002

<400> 7002

000

<210> 7003

<400> 7003

000

<210> 7004

<400> 7004

000

<210> 7005

<400> 7005

000

<210> 7006

<400> 7006

000

<210> 7007

<400> 7007

000

<210> 7008

<400> 7008

000

<210> 7009

<400> 7009

000

<210> 7010

<400> 7010

000

<210> 7011

<400> 7011

000

<210> 7012

<400> 7012

000

<210> 7013

<400> 7013

000

<210> 7014

<400> 7014

000

<210> 7015

<400> 7015

000

<210> 7016

<400> 7016

000

<210> 7017

<400> 7017

000

<210> 7018

<400> 7018

000

<210> 7019

<400> 7019

000

<210> 7020

<400> 7020

000

<210> 7021

<400> 7021

000

<210> 7022

<400> 7022

000

<210> 7023

<400> 7023

000

<210> 7024

<400> 7024

000

<210> 7025

<400> 7025

000

<210> 7026

<400> 7026

000

<210> 7027

<400> 7027

000

<210> 7028

<400> 7028

000

<210> 7029

<400> 7029

000

<210> 7030

<400> 7030

000

<210> 7031

<400> 7031

000

<210> 7032

<400> 7032

000

<210> 7033

<

400> 7033

000

<210> 7034

<400> 7034

000

<210> 7035

<400> 7035

000

<210> 7036

<400> 7036

000

<210> 7037

<400> 7037

000

<210> 7038

<400> 7038

000

<210> 7039

<400> 7039

000

<210> 7040

<400> 7040

000

<210> 7041

<400> 7041

000

<210> 7042

<400> 7042

000

<210> 7043

<400> 7043

000

<210> 7044

<400> 7044

000

<210> 7045

<400> 7045

000

<210> 7046

<400> 7046

000

<210> 7047

<400> 7047

000

<210> 7048

<400> 7048

000

<210> 7049

<400

> 7049

000

<210> 7050

<400> 7050

000

<210> 7051

<400> 7051

000

<210> 7052

<400> 7052

000

<210> 7053

<400> 7053

000

<210> 7054

<400> 7054

000

<210> 7055

<400> 7055

000

<210> 7056

<400> 7056

000

<210> 7057

<400> 7057

000

<210> 7058

<400> 7058

000

<210> 7059

<400> 7059

000

<210> 7060

<400> 7060

000

<210> 7061

<400> 7061

000

<210> 7062

<400> 7062

000

<210> 7063

<400> 7063

000

<210> 7064

<400> 7064

000

<210> 7065

<400>

7065

000

<210> 7066

<400> 7066

000

<210> 7067

<400> 7067

000

<210> 7068

<400> 7068

000

<210> 7069

<400> 7069

000

<210> 7070

<400> 7070

000

<210> 7071

<400> 7071

000

<210> 7072

<400> 7072

000

<210> 7073

<400> 7073

000

<210> 7074

<400> 7074

000

<210> 7075

<400> 7075

000

<210> 7076

<400> 7076

000

<210> 7077

<400> 7077

000

<210> 7078

<400> 7078

000

<210> 7079

<400> 7079

000

<210> 7080

<400> 7080

000

<210> 7081

<400> 7081

000

<210> 7082

<400> 7082

000

<210> 7083

<400> 7083

000

<210> 7084

<400> 7084

000

<210> 7085

<400> 7085

000

<210> 7086

<400> 7086

000

<210> 7087

<400> 7087

000

<210> 7088

<400> 7088

000

<210> 7089

<400> 7089

000

<210> 7090

<400> 7090

000

<210> 7091

<400> 7091

000

<210> 7092

<400> 7092

000

<210> 7093

<400> 7093

000

<210> 7094

<400> 7094

000

<210> 7095

<400> 7095

000

<210> 7096

<400> 7096

000

<210> 7097

<400> 7097

000

<210> 7098

<400> 7098

000

<210> 7099

<400> 7099

000

<210> 7100

<400> 7100

000

<210> 7101

<400> 7101

000

<210> 7102

<400> 7102

000

<210> 7103

<400> 7103

000

<210> 7104

<400> 7104

000

<210> 7105

<400> 7105

000

<210> 7106

<400> 7106

000

<210> 7107

<400> 7107

000

<210> 7108

<400> 7108

000

<210> 7109

<400> 7109

000

<210> 7110

<400> 7110

000

<210> 7111

<400> 7111

000

<210> 7112

<400> 7112

000

<210> 7113

<400> 7113

000

<

210> 7114

<400> 7114

000

<210> 7115

<400> 7115

000

<210> 7116

<400> 7116

000

<210> 7117

<400> 7117

000

<210> 7118

<400> 7118

000

<210> 7119

<400> 7119

000

<210> 7120

<400> 7120

000

<210> 7121

<400> 7121

000

<210> 7122

<400> 7122

000

<210> 7123

<400> 7123

000

<210> 7124

<400> 7124

000

<210> 7125

<400> 7125

000

<210> 7126

<400> 7126

000

<210> 7127

<400> 7127

000

<210> 7128

<400> 7128

000

<210> 7129

<400> 7129

000

<210

> 7130

<400> 7130

000

<210> 7131

<400> 7131

000

<210> 7132

<400> 7132

000

<210> 7133

<400> 7133

000

<210> 7134

<400> 7134

000

<210> 7135

<400> 7135

000

<210> 7136

<400> 7136

000

<210> 7137

<400> 7137

000

<210> 7138

<400> 7138

000

<210> 7139

<400> 7139

000

<210> 7140

<400> 7140

000

<210> 7141

<400> 7141

000

<210> 7142

<400> 7142

000

<210> 7143

<400> 7143

000

<210> 7144

<400> 7144

000

<210> 7145

<400> 7145

000

<210>

7146

<400> 7146

000

<210> 7147

<400> 7147

000

<210> 7148

<400> 7148

000

<210> 7149

<400> 7149

000

<210> 7150

<400> 7150

000

<210> 7151

<400> 7151

000

<210> 7152

<400> 7152

000

<210> 7153

<400> 7153

000

<210> 7154

<400> 7154

000

<210> 7155

<400> 7155

000

<210> 7156

<400> 7156

000

<210> 7157

<400> 7157

000

<210> 7158

<400> 7158

000

<210> 7159

<400> 7159

000

<210> 7160

<400> 7160

000

<210> 7161

<400> 7161

000

<210> 7162

<400> 7162

000

<210> 7163

<400> 7163

000

<210> 7164

<400> 7164

000

<210> 7165

<400> 7165

000

<210> 7166

<400> 7166

000

<210> 7167

<400> 7167

000

<210> 7168

<400> 7168

000

<210> 7169

<400> 7169

000

<210> 7170

<400> 7170

000

<210> 7171

<400> 7171

000

<210> 7172

<400> 7172

000

<210> 7173

<400> 7173

000

<210> 7174

<400> 7174

000

<210> 7175

<400> 7175

000

<210> 7176

<400> 7176

000

<210> 7177

<400> 7177

000

<210> 7178

<

400> 7178

000

<210> 7179

<400> 7179

000

<210> 7180

<400> 7180

000

<210> 7181

<400> 7181

000

<210> 7182

<400> 7182

000

<210> 7183

<400> 7183

000

<210> 7184

<400> 7184

000

<210> 7185

<400> 7185

000

<210> 7186

<400> 7186

000

<210> 7187

<400> 7187

000

<210> 7188

<400> 7188

000

<210> 7189

<400> 7189

000

<210> 7190

<400> 7190

000

<210> 7191

<400> 7191

000

<210> 7192

<400> 7192

000

<210> 7193

<400> 7193

000

<210> 7194

<400

> 7194

000

<210> 7195

<400> 7195

000

<210> 7196

<400> 7196

000

<210> 7197

<400> 7197

000

<210> 7198

<400> 7198

000

<210> 7199

<400> 7199

000

<210> 7200

<400> 7200

000

<210> 7201

<400> 7201

000

<210> 7202

<400> 7202

000

<210> 7203

<400> 7203

000

<210> 7204

<400> 7204

000

<210> 7205

<400> 7205

000

<210> 7206

<400> 7206

000

<210> 7207

<400> 7207

000

<210> 7208

<400> 7208

000

<210> 7209

<400> 7209

000

<210> 7210

<400>

7210

000

<210> 7211

<400> 7211

000

<210> 7212

<400> 7212

000

<210> 7213

<400> 7213

000

<210> 7214

<400> 7214

000

<210> 7215

<400> 7215

000

<210> 7216

<400> 7216

000

<210> 7217

<400> 7217

000

<210> 7218

<400> 7218

000

<210> 7219

<400> 7219

000

<210> 7220

<400> 7220

000

<210> 7221

<400> 7221

000

<210> 7222

<400> 7222

000

<210> 7223

<400> 7223

000

<210> 7224

<400> 7224

000

<210> 7225

<400> 7225

000

<210> 7226

<400> 7226

000

<210> 7227

<400> 7227

000

<210> 7228

<400> 7228

000

<210> 7229

<400> 7229

000

<210> 7230

<400> 7230

000

<210> 7231

<400> 7231

000

<210> 7232

<400> 7232

000

<210> 7233

<400> 7233

000

<210> 7234

<400> 7234

000

<210> 7235

<400> 7235

000

<210> 7236

<400> 7236

000

<210> 7237

<400> 7237

000

<210> 7238

<400> 7238

000

<210> 7239

<400> 7239

000

<210> 7240

<400> 7240

000

<210> 7241

<400> 7241

000

<210> 7242

<400> 7242

000

<210> 7243

<400> 7243

000

<210> 7244

<400> 7244

000

<210> 7245

<400> 7245

000

<210> 7246

<400> 7246

000

<210> 7247

<400> 7247

000

<210> 7248

<400> 7248

000

<210> 7249

<400> 7249

000

<210> 7250

<400> 7250

000

<210> 7251

<400> 7251

000

<210> 7252

<400> 7252

000

<210> 7253

<400> 7253

000

<210> 7254

<400> 7254

000

<210> 7255

<400> 7255

000

<210> 7256

<400> 7256

000

<210> 7257

<400> 7257

000

<210> 7258

<400> 7258

000

<

210> 7259

<400> 7259

000

<210> 7260

<400> 7260

000

<210> 7261

<400> 7261

000

<210> 7262

<400> 7262

000

<210> 7263

<400> 7263

000

<210> 7264

<400> 7264

000

<210> 7265

<400> 7265

000

<210> 7266

<400> 7266

000

<210> 7267

<400> 7267

000

<210> 7268

<400> 7268

000

<210> 7269

<400> 7269

000

<210> 7270

<400> 7270

000

<210> 7271

<400> 7271

000

<210> 7272

<400> 7272

000

<210> 7273

<400> 7273

000

<210> 7274

<400> 7274

000

<210

> 7275

<400> 7275

000

<210> 7276

<400> 7276

000

<210> 7277

<400> 7277

000

<210> 7278

<400> 7278

000

<210> 7279

<400> 7279

000

<210> 7280

<400> 7280

000

<210> 7281

<400> 7281

000

<210> 7282

<400> 7282

000

<210> 7283

<400> 7283

000

<210> 7284

<400> 7284

000

<210> 7285

<400> 7285

000

<210> 7286

<400> 7286

000

<210> 7287

<400> 7287

000

<210> 7288

<400> 7288

000

<210> 7289

<400> 7289

000

<210> 7290

<400> 7290

000

<210>

7291

<400> 7291

000

<210> 7292

<400> 7292

000

<210> 7293

<400> 7293

000

<210> 7294

<400> 7294

000

<210> 7295

<400> 7295

000

<210> 7296

<400> 7296

000

<210> 7297

<400> 7297

000

<210> 7298

<400> 7298

000

<210> 7299

<400> 7299

000

<210> 7300

<400> 7300

000

<210> 7301

<400> 7301

000

<210> 7302

<400> 7302

000

<210> 7303

<400> 7303

000

<210> 7304

<400> 7304

000

<210> 7305

<400> 7305

000

<210> 7306

<400> 7306

000

<210> 7307

<400> 7307

000

<210> 7308

<400> 7308

000

<210> 7309

<400> 7309

000

<210> 7310

<400> 7310

000

<210> 7311

<400> 7311

000

<210> 7312

<400> 7312

000

<210> 7313

<400> 7313

000

<210> 7314

<400> 7314

000

<210> 7315

<400> 7315

000

<210> 7316

<400> 7316

000

<210> 7317

<400> 7317

000

<210> 7318

<400> 7318

000

<210> 7319

<400> 7319

000

<210> 7320

<400> 7320

000

<210> 7321

<400> 7321

000

<210> 7322

<400> 7322

000

<210> 7323

<

400> 7323

000

<210> 7324

<400> 7324

000

<210> 7325

<400> 7325

000

<210> 7326

<400> 7326

000

<210> 7327

<400> 7327

000

<210> 7328

<400> 7328

000

<210> 7329

<400> 7329

000

<210> 7330

<400> 7330

000

<210> 7331

<400> 7331

000

<210> 7332

<400> 7332

000

<210> 7333

<400> 7333

000

<210> 7334

<400> 7334

000

<210> 7335

<400> 7335

000

<210> 7336

<400> 7336

000

<210> 7337

<400> 7337

000

<210> 7338

<400> 7338

000

<210> 7339

<400

> 7339

000

<210> 7340

<400> 7340

000

<210> 7341

<400> 7341

000

<210> 7342

<400> 7342

000

<210> 7343

<400> 7343

000

<210> 7344

<400> 7344

000

<210> 7345

<400> 7345

000

<210> 7346

<400> 7346

000

<210> 7347

<400> 7347

000

<210> 7348

<400> 7348

000

<210> 7349

<400> 7349

000

<210> 7350

<400> 7350

000

<210> 7351

<400> 7351

000

<210> 7352

<400> 7352

000

<210> 7353

<400> 7353

000

<210> 7354

<400> 7354

000

<210> 7355

<400>

7355

000

<210> 7356

<400> 7356

000

<210> 7357

<400> 7357

000

<210> 7358

<400> 7358

000

<210> 7359

<400> 7359

000

<210> 7360

<400> 7360

000

<210> 7361

<400> 7361

000

<210> 7362

<400> 7362

000

<210> 7363

<400> 7363

000

<210> 7364

<400> 7364

000

<210> 7365

<400> 7365

000

<210> 7366

<400> 7366

000

<210> 7367

<400> 7367

000

<210> 7368

<400> 7368

000

<210> 7369

<400> 7369

000

<210> 7370

<400> 7370

000

<210> 7371

<400> 7371

000

<210> 7372

<400> 7372

000

<210> 7373

<400> 7373

000

<210> 7374

<400> 7374

000

<210> 7375

<400> 7375

000

<210> 7376

<400> 7376

000

<210> 7377

<400> 7377

000

<210> 7378

<400> 7378

000

<210> 7379

<400> 7379

000

<210> 7380

<400> 7380

000

<210> 7381

<400> 7381

000

<210> 7382

<400> 7382

000

<210> 7383

<400> 7383

000

<210> 7384

<400> 7384

000

<210> 7385

<400> 7385

000

<210> 7386

<400> 7386

000

<210> 7387

<400> 7387

000

<210> 7388

<400> 7388

000

<210> 7389

<400> 7389

000

<210> 7390

<400> 7390

000

<210> 7391

<400> 7391

000

<210> 7392

<400> 7392

000

<210> 7393

<400> 7393

000

<210> 7394

<400> 7394

000

<210> 7395

<400> 7395

000

<210> 7396

<400> 7396

000

<210> 7397

<400> 7397

000

<210> 7398

<400> 7398

000

<210> 7399

<400> 7399

000

<210> 7400

<400> 7400

000

<210> 7401

<400> 7401

000

<210> 7402

<400> 7402

000

<210> 7403

<400> 7403

000

<

210> 7404

<400> 7404

000

<210> 7405

<400> 7405

000

<210> 7406

<400> 7406

000

<210> 7407

<400> 7407

000

<210> 7408

<400> 7408

000

<210> 7409

<400> 7409

000

<210> 7410

<400> 7410

000

<210> 7411

<400> 7411

000

<210> 7412

<400> 7412

000

<210> 7413

<400> 7413

000

<210> 7414

<400> 7414

000

<210> 7415

<400> 7415

000

<210> 7416

<400> 7416

000

<210> 7417

<400> 7417

000

<210> 7418

<400> 7418

000

<210> 7419

<400> 7419

000

<210

> 7420

<400> 7420

000

<210> 7421

<400> 7421

000

<210> 7422

<400> 7422

000

<210> 7423

<400> 7423

000

<210> 7424

<400> 7424

000

<210> 7425

<400> 7425

000

<210> 7426

<400> 7426

000

<210> 7427

<400> 7427

000

<210> 7428

<400> 7428

000

<210> 7429

<400> 7429

000

<210> 7430

<400> 7430

000

<210> 7431

<400> 7431

000

<210> 7432

<400> 7432

000

<210> 7433

<400> 7433

000

<210> 7434

<400> 7434

000

<210> 7435

<400> 7435

000

<210>

7436

<400> 7436

000

<210> 7437

<400> 7437

000

<210> 7438

<400> 7438

000

<210> 7439

<400> 7439

000

<210> 7440

<400> 7440

000

<210> 7441

<400> 7441

000

<210> 7442

<400> 7442

000

<210> 7443

<400> 7443

000

<210> 7444

<400> 7444

000

<210> 7445

<400> 7445

000

<210> 7446

<400> 7446

000

<210> 7447

<400> 7447

000

<210> 7448

<400> 7448

000

<210> 7449

<400> 7449

000

<210> 7450

<400> 7450

000

<210> 7451

<400> 7451

000

<210> 7452

<400> 7452

000

<210> 7453

<400> 7453

000

<210> 7454

<400> 7454

000

<210> 7455

<400> 7455

000

<210> 7456

<400> 7456

000

<210> 7457

<400> 7457

000

<210> 7458

<400> 7458

000

<210> 7459

<400> 7459

000

<210> 7460

<400> 7460

000

<210> 7461

<400> 7461

000

<210> 7462

<400> 7462

000

<210> 7463

<400> 7463

000

<210> 7464

<400> 7464

000

<210> 7465

<400> 7465

000

<210> 7466

<400> 7466

000

<210> 7467

<400> 7467

000

<210> 7468

<

400> 7468

000

<210> 7469

<400> 7469

000

<210> 7470

<400> 7470

000

<210> 7471

<400> 7471

000

<210> 7472

<400> 7472

000

<210> 7473

<400> 7473

000

<210> 7474

<400> 7474

000

<210> 7475

<400> 7475

000

<210> 7476

<400> 7476

000

<210> 7477

<400> 7477

000

<210> 7478

<400> 7478

000

<210> 7479

<400> 7479

000

<210> 7480

<400> 7480

000

<210> 7481

<400> 7481

000

<210> 7482

<400> 7482

000

<210> 7483

<400> 7483

000

<210> 7484

<400

> 7484

000

<210> 7485

<400> 7485

000

<210> 7486

<400> 7486

000

<210> 7487

<400> 7487

000

<210> 7488

<400> 7488

000

<210> 7489

<400> 7489

000

<210> 7490

<400> 7490

000

<210> 7491

<400> 7491

000

<210> 7492

<400> 7492

000

<210> 7493

<400> 7493

000

<210> 7494

<400> 7494

000

<210> 7495

<400> 7495

000

<210> 7496

<400> 7496

000

<210> 7497

<400> 7497

000

<210> 7498

<400> 7498

000

<210> 7499

<400> 7499

000

<210> 7500

<400>

7500

000

<210> 7501

<400> 7501

000

<210> 7502

<400> 7502

000

<210> 7503

<400> 7503

000

<210> 7504

<400> 7504

000

<210> 7505

<400> 7505

000

<210> 7506

<400> 7506

000

<210> 7507

<400> 7507

000

<210> 7508

<400> 7508

000

<210> 7509

<400> 7509

000

<210> 7510

<400> 7510

000

<210> 7511

<400> 7511

000

<210> 7512

<400> 7512

000

<210> 7513

<400> 7513

000

<210> 7514

<400> 7514

000

<210> 7515

<400> 7515

000

<210> 7516

<400> 7516

000

<210> 7517

<400> 7517

000

<210> 7518

<400> 7518

000

<210> 7519

<400> 7519

000

<210> 7520

<400> 7520

000

<210> 7521

<400> 7521

000

<210> 7522

<400> 7522

000

<210> 7523

<400> 7523

000

<210> 7524

<400> 7524

000

<210> 7525

<400> 7525

000

<210> 7526

<400> 7526

000

<210> 7527

<400> 7527

000

<210> 7528

<400> 7528

000

<210> 7529

<400> 7529

000

<210> 7530

<400> 7530

000

<210> 7531

<400> 7531

000

<210> 7532

<400> 7532

000

<210> 7533

<400> 7533

000

<210> 7534

<400> 7534

000

<210> 7535

<400> 7535

000

<210> 7536

<400> 7536

000

<210> 7537

<400> 7537

000

<210> 7538

<400> 7538

000

<210> 7539

<400> 7539

000

<210> 7540

<400> 7540

000

<210> 7541

<400> 7541

000

<210> 7542

<400> 7542

000

<210> 7543

<400> 7543

000

<210> 7544

<400> 7544

000

<210> 7545

<400> 7545

000

<210> 7546

<400> 7546

000

<210> 7547

<400> 7547

000

<210> 7548

<400> 7548

000

<

210> 7549

<400> 7549

000

<210> 7550

<400> 7550

000

<210> 7551

<400> 7551

000

<210> 7552

<400> 7552

000

<210> 7553

<400> 7553

000

<210> 7554

<400> 7554

000

<210> 7555

<400> 7555

000

<210> 7556

<400> 7556

000

<210> 7557

<400> 7557

000

<210> 7558

<400> 7558

000

<210> 7559

<400> 7559

000

<210> 7560

<400> 7560

000

<210> 7561

<400> 7561

000

<210> 7562

<400> 7562

000

<210> 7563

<400> 7563

000

<210> 7564

<400> 7564

000

<210

> 7565

<400> 7565

000

<210> 7566

<400> 7566

000

<210> 7567

<400> 7567

000

<210> 7568

<400> 7568

000

<210> 7569

<400> 7569

000

<210> 7570

<400> 7570

000

<210> 7571

<400> 7571

000

<210> 7572

<400> 7572

000

<210> 7573

<400> 7573

000

<210> 7574

<400> 7574

000

<210> 7575

<400> 7575

000

<210> 7576

<400> 7576

000

<210> 7577

<400> 7577

000

<210> 7578

<400> 7578

000

<210> 7579

<400> 7579

000

<210> 7580

<400> 7580

000

<210>

7581

<400> 7581

000

<210> 7582

<400> 7582

000

<210> 7583

<400> 7583

000

<210> 7584

<400> 7584

000

<210> 7585

<400> 7585

000

<210> 7586

<400> 7586

000

<210> 7587

<400> 7587

000

<210> 7588

<400> 7588

000

<210> 7589

<400> 7589

000

<210> 7590

<400> 7590

000

<210> 7591

<400> 7591

000

<210> 7592

<400> 7592

000

<210> 7593

<400> 7593

000

<210> 7594

<400> 7594

000

<210> 7595

<400> 7595

000

<210> 7596

<400> 7596

000

<210> 7597

<400> 7597

000

<210> 7598

<400> 7598

000

<210> 7599

<400> 7599

000

<210> 7600

<400> 7600

000

<210> 7601

<400> 7601

000

<210> 7602

<400> 7602

000

<210> 7603

<400> 7603

000

<210> 7604

<400> 7604

000

<210> 7605

<400> 7605

000

<210> 7606

<400> 7606

000

<210> 7607

<400> 7607

000

<210> 7608

<400> 7608

000

<210> 7609

<400> 7609

000

<210> 7610

<400> 7610

000

<210> 7611

<400> 7611

000

<210> 7612

<400> 7612

000

<210> 7613

<

400> 7613

000

<210> 7614

<400> 7614

000

<210> 7615

<400> 7615

000

<210> 7616

<400> 7616

000

<210> 7617

<400> 7617

000

<210> 7618

<400> 7618

000

<210> 7619

<400> 7619

000

<210> 7620

<400> 7620

000

<210> 7621

<400> 7621

000

<210> 7622

<400> 7622

000

<210> 7623

<400> 7623

000

<210> 7624

<400> 7624

000

<210> 7625

<400> 7625

000

<210> 7626

<400> 7626

000

<210> 7627

<400> 7627

000

<210> 7628

<400> 7628

000

<210> 7629

<400

> 7629

000

<210> 7630

<400> 7630

000

<210> 7631

<400> 7631

000

<210> 7632

<400> 7632

000

<210> 7633

<400> 7633

000

<210> 7634

<400> 7634

000

<210> 7635

<400> 7635

000

<210> 7636

<400> 7636

000

<210> 7637

<400> 7637

000

<210> 7638

<400> 7638

000

<210> 7639

<400> 7639

000

<210> 7640

<400> 7640

000

<210> 7641

<400> 7641

000

<210> 7642

<400> 7642

000

<210> 7643

<400> 7643

000

<210> 7644

<400> 7644

000

<210> 7645

<400>

7645

000

<210> 7646

<400> 7646

000

<210> 7647

<400> 7647

000

<210> 7648

<400> 7648

000

<210> 7649

<400> 7649

000

<210> 7650

<400> 7650

000

<210> 7651

<400> 7651

000

<210> 7652

<400> 7652

000

<210> 7653

<400> 7653

000

<210> 7654

<400> 7654

000

<210> 7655

<400> 7655

000

<210> 7656

<400> 7656

000

<210> 7657

<400> 7657

000

<210> 7658

<400> 7658

000

<210> 7659

<400> 7659

000

<210> 7660

<400> 7660

000

<210> 7661

<400> 7661

000

<210> 7662

<400> 7662

000

<210> 7663

<400> 7663

000

<210> 7664

<400> 7664

000

<210> 7665

<400> 7665

000

<210> 7666

<400> 7666

000

<210> 7667

<400> 7667

000

<210> 7668

<400> 7668

000

<210> 7669

<400> 7669

000

<210> 7670

<400> 7670

000

<210> 7671

<400> 7671

000

<210> 7672

<400> 7672

000

<210> 7673

<400> 7673

000

<210> 7674

<400> 7674

000

<210> 7675

<400> 7675

000

<210> 7676

<400> 7676

000

<210> 7677

<400> 7677

000

<210> 7678

<400> 7678

000

<210> 7679

<400> 7679

000

<210> 7680

<400> 7680

000

<210> 7681

<400> 7681

000

<210> 7682

<400> 7682

000

<210> 7683

<400> 7683

000

<210> 7684

<400> 7684

000

<210> 7685

<400> 7685

000

<210> 7686

<400> 7686

000

<210> 7687

<400> 7687

000

<210> 7688

<400> 7688

000

<210> 7689

<400> 7689

000

<210> 7690

<400> 7690

000

<210> 7691

<400> 7691

000

<210> 7692

<400> 7692

000

<210> 7693

<400> 7693

000

<

210> 7694

<400> 7694

000

<210> 7695

<400> 7695

000

<210> 7696

<400> 7696

000

<210> 7697

<400> 7697

000

<210> 7698

<400> 7698

000

<210> 7699

<400> 7699

000

<210> 7700

<400> 7700

000

<210> 7701

<400> 7701

000

<210> 7702

<400> 7702

000

<210> 7703

<400> 7703

000

<210> 7704

<400> 7704

000

<210> 7705

<400> 7705

000

<210> 7706

<400> 7706

000

<210> 7707

<400> 7707

000

<210> 7708

<400> 7708

000

<210> 7709

<400> 7709

000

<210

> 7710

<400> 7710

000

<210> 7711

<400> 7711

000

<210> 7712

<400> 7712

000

<210> 7713

<400> 7713

000

<210> 7714

<400> 7714

000

<210> 7715

<400> 7715

000

<210> 7716

<400> 7716

000

<210> 7717

<400> 7717

000

<210> 7718

<400> 7718

000

<210> 7719

<400> 7719

000

<210> 7720

<400> 7720

000

<210> 7721

<400> 7721

000

<210> 7722

<400> 7722

000

<210> 7723

<400> 7723

000

<210> 7724

<400> 7724

000

<210> 7725

<400> 7725

000

<210>

7726

<400> 7726

000

<210> 7727

<400> 7727

000

<210> 7728

<400> 7728

000

<210> 7729

<400> 7729

000

<210> 7730

<400> 7730

000

<210> 7731

<400> 7731

000

<210> 7732

<400> 7732

000

<210> 7733

<400> 7733

000

<210> 7734

<400> 7734

000

<210> 7735

<400> 7735

000

<210> 7736

<400> 7736

000

<210> 7737

<400> 7737

000

<210> 7738

<400> 7738

000

<210> 7739

<400> 7739

000

<210> 7740

<400> 7740

000

<210> 7741

<400> 7741

000

<210> 7742

<400> 7742

000

<210> 7743

<400> 7743

000

<210> 7744

<400> 7744

000

<210> 7745

<400> 7745

000

<210> 7746

<400> 7746

000

<210> 7747

<400> 7747

000

<210> 7748

<400> 7748

000

<210> 7749

<400> 7749

000

<210> 7750

<400> 7750

000

<210> 7751

<400> 7751

000

<210> 7752

<400> 7752

000

<210> 7753

<400> 7753

000

<210> 7754

<400> 7754

000

<210> 7755

<400> 7755

000

<210> 7756

<400> 7756

000

<210> 7757

<400> 7757

000

<210> 7758

<

400> 7758

000

<210> 7759

<400> 7759

000

<210> 7760

<400> 7760

000

<210> 7761

<400> 7761

000

<210> 7762

<400> 7762

000

<210> 7763

<400> 7763

000

<210> 7764

<400> 7764

000

<210> 7765

<400> 7765

000

<210> 7766

<400> 7766

000

<210> 7767

<400> 7767

000

<210> 7768

<400> 7768

000

<210> 7769

<400> 7769

000

<210> 7770

<400> 7770

000

<210> 7771

<400> 7771

000

<210> 7772

<400> 7772

000

<210> 7773

<400> 7773

000

<210> 7774

<400

> 7774

000

<210> 7775

<400> 7775

000

<210> 7776

<400> 7776

000

<210> 7777

<400> 7777

000

<210> 7778

<400> 7778

000

<210> 7779

<400> 7779

000

<210> 7780

<400> 7780

000

<210> 7781

<400> 7781

000

<210> 7782

<400> 7782

000

<210> 7783

<400> 7783

000

<210> 7784

<400> 7784

000

<210> 7785

<400> 7785

000

<210> 7786

<400> 7786

000

<210> 7787

<400> 7787

000

<210> 7788

<400> 7788

000

<210> 7789

<400> 7789

000

<210> 7790

<400>

7790

000

<210> 7791

<400> 7791

000

<210> 7792

<400> 7792

000

<210> 7793

<400> 7793

000

<210> 7794

<400> 7794

000

<210> 7795

<400> 7795

000

<210> 7796

<400> 7796

000

<210> 7797

<400> 7797

000

<210> 7798

<400> 7798

000

<210> 7799

<400> 7799

000

<210> 7800

<400> 7800

000

<210> 7801

<400> 7801

000

<210> 7802

<400> 7802

000

<210> 7803

<400> 7803

000

<210> 7804

<400> 7804

000

<210> 7805

<400> 7805

000

<210> 7806

<400> 7806

000

<210> 7807

<400> 7807

000

<210> 7808

<400> 7808

000

<210> 7809

<400> 7809

000

<210> 7810

<400> 7810

000

<210> 7811

<400> 7811

000

<210> 7812

<400> 7812

000

<210> 7813

<400> 7813

000

<210> 7814

<400> 7814

000

<210> 7815

<400> 7815

000

<210> 7816

<400> 7816

000

<210> 7817

<400> 7817

000

<210> 7818

<400> 7818

000

<210> 7819

<400> 7819

000

<210> 7820

<400> 7820

000

<210> 7821

<400> 7821

000

<210> 7822

<400> 7822

000

<210> 7823

<400> 7823

000

<210> 7824

<400> 7824

000

<210> 7825

<400> 7825

000

<210> 7826

<400> 7826

000

<210> 7827

<400> 7827

000

<210> 7828

<400> 7828

000

<210> 7829

<400> 7829

000

<210> 7830

<400> 7830

000

<210> 7831

<400> 7831

000

<210> 7832

<400> 7832

000

<210> 7833

<400> 7833

000

<210> 7834

<400> 7834

000

<210> 7835

<400> 7835

000

<210> 7836

<400> 7836

000

<210> 7837

<400> 7837

000

<210> 7838

<400> 7838

000

<

210> 7839

<400> 7839

000

<210> 7840

<400> 7840

000

<210> 7841

<400> 7841

000

<210> 7842

<400> 7842

000

<210> 7843

<400> 7843

000

<210> 7844

<400> 7844

000

<210> 7845

<400> 7845

000

<210> 7846

<400> 7846

000

<210> 7847

<400> 7847

000

<210> 7848

<400> 7848

000

<210> 7849

<400> 7849

000

<210> 7850

<400> 7850

000

<210> 7851

<400> 7851

000

<210> 7852

<400> 7852

000

<210> 7853

<400> 7853

000

<210> 7854

<400> 7854

000

<210

> 7855

<400> 7855

000

<210> 7856

<400> 7856

000

<210> 7857

<400> 7857

000

<210> 7858

<400> 7858

000

<210> 7859

<400> 7859

000

<210> 7860

<400> 7860

000

<210> 7861

<400> 7861

000

<210> 7862

<400> 7862

000

<210> 7863

<400> 7863

000

<210> 7864

<400> 7864

000

<210> 7865

<400> 7865

000

<210> 7866

<400> 7866

000

<210> 7867

<400> 7867

000

<210> 7868

<400> 7868

000

<210> 7869

<400> 7869

000

<210> 7870

<400> 7870

000

<210>

7871

<400> 7871

000

<210> 7872

<400> 7872

000

<210> 7873

<400> 7873

000

<210> 7874

<400> 7874

000

<210> 7875

<400> 7875

000

<210> 7876

<400> 7876

000

<210> 7877

<400> 7877

000

<210> 7878

<400> 7878

000

<210> 7879

<400> 7879

000

<210> 7880

<400> 7880

000

<210> 7881

<400> 7881

000

<210> 7882

<400> 7882

000

<210> 7883

<400> 7883

000

<210> 7884

<400> 7884

000

<210> 7885

<400> 7885

000

<210> 7886

<400> 7886

000

<210> 7887

<400> 7887

000

<210> 7888

<400> 7888

000

<210> 7889

<400> 7889

000

<210> 7890

<400> 7890

000

<210> 7891

<400> 7891

000

<210> 7892

<400> 7892

000

<210> 7893

<400> 7893

000

<210> 7894

<400> 7894

000

<210> 7895

<400> 7895

000

<210> 7896

<400> 7896

000

<210> 7897

<400> 7897

000

<210> 7898

<400> 7898

000

<210> 7899

<400> 7899

000

<210> 7900

<400> 7900

000

<210> 7901

<400> 7901

000

<210> 7902

<400> 7902

000

<210> 7903

<

400> 7903

000

<210> 7904

<400> 7904

000

<210> 7905

<400> 7905

000

<210> 7906

<400> 7906

000

<210> 7907

<400> 7907

000

<210> 7908

<400> 7908

000

<210> 7909

<400> 7909

000

<210> 7910

<400> 7910

000

<210> 7911

<400> 7911

000

<210> 7912

<400> 7912

000

<210> 7913

<400> 7913

000

<210> 7914

<400> 7914

000

<210> 7915

<400> 7915

000

<210> 7916

<400> 7916

000

<210> 7917

<400> 7917

000

<210> 7918

<400> 7918

000

<210> 7919

<400

> 7919

000

<210> 7920

<400> 7920

000

<210> 7921

<400> 7921

000

<210> 7922

<400> 7922

000

<210> 7923

<400> 7923

000

<210> 7924

<400> 7924

000

<210> 7925

<400> 7925

000

<210> 7926

<400> 7926

000

<210> 7927

<400> 7927

000

<210> 7928

<400> 7928

000

<210> 7929

<400> 7929

000

<210> 7930

<400> 7930

000

<210> 7931

<400> 7931

000

<210> 7932

<400> 7932

000

<210> 7933

<400> 7933

000

<210> 7934

<400> 7934

000

<210> 7935

<400>

7935

000

<210> 7936

<400> 7936

000

<210> 7937

<400> 7937

000

<210> 7938

<400> 7938

000

<210> 7939

<400> 7939

000

<210> 7940

<400> 7940

000

<210> 7941

<400> 7941

000

<210> 7942

<400> 7942

000

<210> 7943

<400> 7943

000

<210> 7944

<400> 7944

000

<210> 7945

<400> 7945

000

<210> 7946

<400> 7946

000

<210> 7947

<400> 7947

000

<210> 7948

<400> 7948

000

<210> 7949

<400> 7949

000

<210> 7950

<400> 7950

000

<210> 7951

<400> 7951

000

<210> 7952

<400> 7952

000

<210> 7953

<400> 7953

000

<210> 7954

<400> 7954

000

<210> 7955

<400> 7955

000

<210> 7956

<400> 7956

000

<210> 7957

<400> 7957

000

<210> 7958

<400> 7958

000

<210> 7959

<400> 7959

000

<210> 7960

<400> 7960

000

<210> 7961

<400> 7961

000

<210> 7962

<400> 7962

000

<210> 7963

<400> 7963

000

<210> 7964

<400> 7964

000

<210> 7965

<400> 7965

000

<210> 7966

<400> 7966

000

<210> 7967

<400> 7967

000

<210> 7968

<400> 7968

000

<210> 7969

<400> 7969

000

<210> 7970

<400> 7970

000

<210> 7971

<400> 7971

000

<210> 7972

<400> 7972

000

<210> 7973

<400> 7973

000

<210> 7974

<400> 7974

000

<210> 7975

<400> 7975

000

<210> 7976

<400> 7976

000

<210> 7977

<400> 7977

000

<210> 7978

<400> 7978

000

<210> 7979

<400> 7979

000

<210> 7980

<400> 7980

000

<210> 7981

<400> 7981

000

<210> 7982

<400> 7982

000

<210> 7983

<400> 7983

000

<

210> 7984

<400> 7984

000

<210> 7985

<400> 7985

000

<210> 7986

<400> 7986

000

<210> 7987

<400> 7987

000

<210> 7988

<400> 7988

000

<210> 7989

<400> 7989

000

<210> 7990

<400> 7990

000

<210> 7991

<400> 7991

000

<210> 7992

<400> 7992

000

<210> 7993

<400> 7993

000

<210> 7994

<400> 7994

000

<210> 7995

<400> 7995

000

<210> 7996

<400> 7996

000

<210> 7997

<400> 7997

000

<210> 7998

<400> 7998

000

<210> 7999

<400> 7999

000

<210

> 8000

<400> 8000

000

<210> 8001

<400> 8001

000

<210> 8002

<400> 8002

000

<210> 8003

<400> 8003

000

<210> 8004

<400> 8004

000

<210> 8005

<400> 8005

000

<210> 8006

<400> 8006

000

<210> 8007

<400> 8007

000

<210> 8008

<400> 8008

000

<210> 8009

<400> 8009

000

<210> 8010

<400> 8010

000

<210> 8011

<400> 8011

000

<210> 8012

<400> 8012

000

<210> 8013

<400> 8013

000

<210> 8014

<400> 8014

000

<210> 8015

<400> 8015

000

<210>

8016

<400> 8016

000

<210> 8017

<400> 8017

000

<210> 8018

<400> 8018

000

<210> 8019

<400> 8019

000

<210> 8020

<400> 8020

000

<210> 8021

<400> 8021

000

<210> 8022

<400> 8022

000

<210> 8023

<400> 8023

000

<210> 8024

<400> 8024

000

<210> 8025

<400> 8025

000

<210> 8026

<400> 8026

000

<210> 8027

<400> 8027

000

<210> 8028

<400> 8028

000

<210> 8029

<400> 8029

000

<210> 8030

<400> 8030

000

<210> 8031

<400> 8031

000

<210> 8032

<400> 8032

000

<210> 8033

<400> 8033

000

<210> 8034

<400> 8034

000

<210> 8035

<400> 8035

000

<210> 8036

<400> 8036

000

<210> 8037

<400> 8037

000

<210> 8038

<400> 8038

000

<210> 8039

<400> 8039

000

<210> 8040

<400> 8040

000

<210> 8041

<400> 8041

000

<210> 8042

<400> 8042

000

<210> 8043

<400> 8043

000

<210> 8044

<400> 8044

000

<210> 8045

<400> 8045

000

<210> 8046

<400> 8046

000

<210> 8047

<400> 8047

000

<210> 8048

<

400> 8048

000

<210> 8049

<400> 8049

000

<210> 8050

<400> 8050

000

<210> 8051

<400> 8051

000

<210> 8052

<400> 8052

000

<210> 8053

<400> 8053

000

<210> 8054

<400> 8054

000

<210> 8055

<400> 8055

000

<210> 8056

<400> 8056

000

<210> 8057

<400> 8057

000

<210> 8058

<400> 8058

000

<210> 8059

<400> 8059

000

<210> 8060

<400> 8060

000

<210> 8061

<400> 8061

000

<210> 8062

<400> 8062

000

<210> 8063

<400> 8063

000

<210> 8064

<400

> 8064

000

<210> 8065

<400> 8065

000

<210> 8066

<400> 8066

000

<210> 8067

<400> 8067

000

<210> 8068

<400> 8068

000

<210> 8069

<400> 8069

000

<210> 8070

<400> 8070

000

<210> 8071

<400> 8071

000

<210> 8072

<400> 8072

000

<210> 8073

<400> 8073

000

<210> 8074

<400> 8074

000

<210> 8075

<400> 8075

000

<210> 8076

<400> 8076

000

<210> 8077

<400> 8077

000

<210> 8078

<400> 8078

000

<210> 8079

<400> 8079

000

<210> 8080

<400>

8080

000

<210> 8081

<400> 8081

000

<210> 8082

<400> 8082

000

<210> 8083

<400> 8083

000

<210> 8084

<400> 8084

000

<210> 8085

<400> 8085

000

<210> 8086

<400> 8086

000

<210> 8087

<400> 8087

000

<210> 8088

<400> 8088

000

<210> 8089

<400> 8089

000

<210> 8090

<400> 8090

000

<210> 8091

<400> 8091

000

<210> 8092

<400> 8092

000

<210> 8093

<400> 8093

000

<210> 8094

<400> 8094

000

<210> 8095

<400> 8095

000

<210> 8096

<400> 8096

000

<210> 8097

<400> 8097

000

<210> 8098

<400> 8098

000

<210> 8099

<400> 8099

000

<210> 8100

<400> 8100

000

<210> 8101

<400> 8101

000

<210> 8102

<400> 8102

000

<210> 8103

<400> 8103

000

<210> 8104

<400> 8104

000

<210> 8105

<400> 8105

000

<210> 8106

<400> 8106

000

<210> 8107

<400> 8107

000

<210> 8108

<400> 8108

000

<210> 8109

<400> 8109

000

<210> 8110

<400> 8110

000

<210> 8111

<400> 8111

000

<210> 8112

<400> 8112

000

<210> 8113

<400> 8113

000

<210> 8114

<400> 8114

000

<210> 8115

<400> 8115

000

<210> 8116

<400> 8116

000

<210> 8117

<400> 8117

000

<210> 8118

<400> 8118

000

<210> 8119

<400> 8119

000

<210> 8120

<400> 8120

000

<210> 8121

<400> 8121

000

<210> 8122

<400> 8122

000

<210> 8123

<400> 8123

000

<210> 8124

<400> 8124

000

<210> 8125

<400> 8125

000

<210> 8126

<400> 8126

000

<210> 8127

<400> 8127

000

<210> 8128

<400> 8128

000

<

210> 8129

<400> 8129

000

<210> 8130

<400> 8130

000

<210> 8131

<400> 8131

000

<210> 8132

<400> 8132

000

<210> 8133

<400> 8133

000

<210> 8134

<400> 8134

000

<210> 8135

<400> 8135

000

<210> 8136

<400> 8136

000

<210> 8137

<400> 8137

000

<210> 8138

<400> 8138

000

<210> 8139

<400> 8139

000

<210> 8140

<400> 8140

000

<210> 8141

<400> 8141

000

<210> 8142

<400> 8142

000

<210> 8143

<400> 8143

000

<210> 8144

<400> 8144

000

<210

> 8145

<400> 8145

000

<210> 8146

<400> 8146

000

<210> 8147

<400> 8147

000

<210> 8148

<400> 8148

000

<210> 8149

<400> 8149

000

<210> 8150

<400> 8150

000

<210> 8151

<400> 8151

000

<210> 8152

<400> 8152

000

<210> 8153

<400> 8153

000

<210> 8154

<400> 8154

000

<210> 8155

<400> 8155

000

<210> 8156

<400> 8156

000

<210> 8157

<400> 8157

000

<210> 8158

<400> 8158

000

<210> 8159

<400> 8159

000

<210> 8160

<400> 8160

000

<210>

8161

<400> 8161

000

<210> 8162

<400> 8162

000

<210> 8163

<400> 8163

000

<210> 8164

<400> 8164

000

<210> 8165

<400> 8165

000

<210> 8166

<400> 8166

000

<210> 8167

<400> 8167

000

<210> 8168

<400> 8168

000

<210> 8169

<400> 8169

000

<210> 8170

<400> 8170

000

<210> 8171

<400> 8171

000

<210> 8172

<400> 8172

000

<210> 8173

<400> 8173

000

<210> 8174

<400> 8174

000

<210> 8175

<400> 8175

000

<210> 8176

<400> 8176

000

<210> 8177

<400> 8177

000

<210> 8178

<400> 8178

000

<210> 8179

<400> 8179

000

<210> 8180

<400> 8180

000

<210> 8181

<400> 8181

000

<210> 8182

<400> 8182

000

<210> 8183

<400> 8183

000

<210> 8184

<400> 8184

000

<210> 8185

<400> 8185

000

<210> 8186

<400> 8186

000

<210> 8187

<400> 8187

000

<210> 8188

<400> 8188

000

<210> 8189

<400> 8189

000

<210> 8190

<400> 8190

000

<210> 8191

<400> 8191

000

<210> 8192

<400> 8192

000

<210> 8193

<

400> 8193

000

<210> 8194

<400> 8194

000

<210> 8195

<400> 8195

000

<210> 8196

<400> 8196

000

<210> 8197

<400> 8197

000

<210> 8198

<400> 8198

000

<210> 8199

<400> 8199

000

<210> 8200

<400> 8200

000

<210> 8201

<400> 8201

000

<210> 8202

<400> 8202

000

<210> 8203

<400> 8203

000

<210> 8204

<400> 8204

000

<210> 8205

<400> 8205

000

<210> 8206

<400> 8206

000

<210> 8207

<400> 8207

000

<210> 8208

<400> 8208

000

<210> 8209

<400

> 8209

000

<210> 8210

<400> 8210

000

<210> 8211

<400> 8211

000

<210> 8212

<400> 8212

000

<210> 8213

<400> 8213

000

<210> 8214

<400> 8214

000

<210> 8215

<400> 8215

000

<210> 8216

<400> 8216

000

<210> 8217

<400> 8217

000

<210> 8218

<400> 8218

000

<210> 8219

<400> 8219

000

<210> 8220

<400> 8220

000

<210> 8221

<400> 8221

000

<210> 8222

<400> 8222

000

<210> 8223

<400> 8223

000

<210> 8224

<400> 8224

000

<210> 8225

<400>

8225

000

<210> 8226

<400> 8226

000

<210> 8227

<400> 8227

000

<210> 8228

<400> 8228

000

<210> 8229

<400> 8229

000

<210> 8230

<400> 8230

000

<210> 8231

<400> 8231

000

<210> 8232

<400> 8232

000

<210> 8233

<400> 8233

000

<210> 8234

<400> 8234

000

<210> 8235

<400> 8235

000

<210> 8236

<400> 8236

000

<210> 8237

<400> 8237

000

<210> 8238

<400> 8238

000

<210> 8239

<400> 8239

000

<210> 8240

<400> 8240

000

<210> 8241

<400> 8241

000

<210> 8242

<400> 8242

000

<210> 8243

<400> 8243

000

<210> 8244

<400> 8244

000

<210> 8245

<400> 8245

000

<210> 8246

<400> 8246

000

<210> 8247

<400> 8247

000

<210> 8248

<400> 8248

000

<210> 8249

<400> 8249

000

<210> 8250

<400> 8250

000

<210> 8251

<400> 8251

000

<210> 8252

<400> 8252

000

<210> 8253

<400> 8253

000

<210> 8254

<400> 8254

000

<210> 8255

<400> 8255

000

<210> 8256

<400> 8256

000

<210> 8257

<400> 8257

000

<210> 8258

<400> 8258

000

<210> 8259

<400> 8259

000

<210> 8260

<400> 8260

000

<210> 8261

<400> 8261

000

<210> 8262

<400> 8262

000

<210> 8263

<400> 8263

000

<210> 8264

<400> 8264

000

<210> 8265

<400> 8265

000

<210> 8266

<400> 8266

000

<210> 8267

<400> 8267

000

<210> 8268

<400> 8268

000

<210> 8269

<400> 8269

000

<210> 8270

<400> 8270

000

<210> 8271

<400> 8271

000

<210> 8272

<400> 8272

000

<210> 8273

<400> 8273

000

<

210> 8274

<400> 8274

000

<210> 8275

<400> 8275

000

<210> 8276

<400> 8276

000

<210> 8277

<400> 8277

000

<210> 8278

<400> 8278

000

<210> 8279

<400> 8279

000

<210> 8280

<400> 8280

000

<210> 8281

<400> 8281

000

<210> 8282

<400> 8282

000

<210> 8283

<400> 8283

000

<210> 8284

<400> 8284

000

<210> 8285

<400> 8285

000

<210> 8286

<400> 8286

000

<210> 8287

<400> 8287

000

<210> 8288

<400> 8288

000

<210> 8289

<400> 8289

000

<210

> 8290

<400> 8290

000

<210> 8291

<400> 8291

000

<210> 8292

<400> 8292

000

<210> 8293

<400> 8293

000

<210> 8294

<400> 8294

000

<210> 8295

<400> 8295

000

<210> 8296

<400> 8296

000

<210> 8297

<400> 8297

000

<210> 8298

<400> 8298

000

<210> 8299

<400> 8299

000

<210> 8300

<400> 8300

000

<210> 8301

<400> 8301

000

<210> 8302

<400> 8302

000

<210> 8303

<400> 8303

000

<210> 8304

<400> 8304

000

<210> 8305

<400> 8305

000

<210>

8306

<400> 8306

000

<210> 8307

<400> 8307

000

<210> 8308

<400> 8308

000

<210> 8309

<400> 8309

000

<210> 8310

<400> 8310

000

<210> 8311

<400> 8311

000

<210> 8312

<400> 8312

000

<210> 8313

<400> 8313

000

<210> 8314

<400> 8314

000

<210> 8315

<400> 8315

000

<210> 8316

<400> 8316

000

<210> 8317

<400> 8317

000

<210> 8318

<400> 8318

000

<210> 8319

<400> 8319

000

<210> 8320

<400> 8320

000

<210> 8321

<400> 8321

000

<210> 8322

<400> 8322

000

<210> 8323

<400> 8323

000

<210> 8324

<400> 8324

000

<210> 8325

<400> 8325

000

<210> 8326

<400> 8326

000

<210> 8327

<400> 8327

000

<210> 8328

<400> 8328

000

<210> 8329

<400> 8329

000

<210> 8330

<400> 8330

000

<210> 8331

<400> 8331

000

<210> 8332

<400> 8332

000

<210> 8333

<400> 8333

000

<210> 8334

<400> 8334

000

<210> 8335

<400> 8335

000

<210> 8336

<400> 8336

000

<210> 8337

<400> 8337

000

<210> 8338

<

400> 8338

000

<210> 8339

<400> 8339

000

<210> 8340

<400> 8340

000

<210> 8341

<400> 8341

000

<210> 8342

<400> 8342

000

<210> 8343

<400> 8343

000

<210> 8344

<400> 8344

000

<210> 8345

<400> 8345

000

<210> 8346

<400> 8346

000

<210> 8347

<400> 8347

000

<210> 8348

<400> 8348

000

<210> 8349

<400> 8349

000

<210> 8350

<400> 8350

000

<210> 8351

<400> 8351

000

<210> 8352

<400> 8352

000

<210> 8353

<400> 8353

000

<210> 8354

<400

> 8354

000

<210> 8355

<400> 8355

000

<210> 8356

<400> 8356

000

<210> 8357

<400> 8357

000

<210> 8358

<400> 8358

000

<210> 8359

<400> 8359

000

<210> 8360

<400> 8360

000

<210> 8361

<400> 8361

000

<210> 8362

<400> 8362

000

<210> 8363

<400> 8363

000

<210> 8364

<400> 8364

000

<210> 8365

<400> 8365

000

<210> 8366

<400> 8366

000

<210> 8367

<400> 8367

000

<210> 8368

<400> 8368

000

<210> 8369

<400> 8369

000

<210> 8370

<400>

8370

000

<210> 8371

<400> 8371

000

<210> 8372

<400> 8372

000

<210> 8373

<400> 8373

000

<210> 8374

<400> 8374

000

<210> 8375

<400> 8375

000

<210> 8376

<400> 8376

000

<210> 8377

<400> 8377

000

<210> 8378

<400> 8378

000

<210> 8379

<400> 8379

000

<210> 8380

<400> 8380

000

<210> 8381

<400> 8381

000

<210> 8382

<400> 8382

000

<210> 8383

<400> 8383

000

<210> 8384

<400> 8384

000

<210> 8385

<400> 8385

000

<210> 8386

<400> 8386

000

<210> 8387

<400> 8387

000

<210> 8388

<400> 8388

000

<210> 8389

<400> 8389

000

<210> 8390

<400> 8390

000

<210> 8391

<400> 8391

000

<210> 8392

<400> 8392

000

<210> 8393

<400> 8393

000

<210> 8394

<400> 8394

000

<210> 8395

<400> 8395

000

<210> 8396

<400> 8396

000

<210> 8397

<400> 8397

000

<210> 8398

<400> 8398

000

<210> 8399

<400> 8399

000

<210> 8400

<400> 8400

000

<210> 8401

<400> 8401

000

<210> 8402

<400> 8402

000

<210> 8403

<400> 8403

000

<210> 8404

<400> 8404

000

<210> 8405

<400> 8405

000

<210> 8406

<400> 8406

000

<210> 8407

<400> 8407

000

<210> 8408

<400> 8408

000

<210> 8409

<400> 8409

000

<210> 8410

<400> 8410

000

<210> 8411

<400> 8411

000

<210> 8412

<400> 8412

000

<210> 8413

<400> 8413

000

<210> 8414

<400> 8414

000

<210> 8415

<400> 8415

000

<210> 8416

<400> 8416

000

<210> 8417

<400> 8417

000

<210> 8418

<400> 8418

000

<

210> 8419

<400> 8419

000

<210> 8420

<400> 8420

000

<210> 8421

<400> 8421

000

<210> 8422

<400> 8422

000

<210> 8423

<400> 8423

000

<210> 8424

<400> 8424

000

<210> 8425

<400> 8425

000

<210> 8426

<400> 8426

000

<210> 8427

<400> 8427

000

<210> 8428

<400> 8428

000

<210> 8429

<400> 8429

000

<210> 8430

<400> 8430

000

<210> 8431

<400> 8431

000

<210> 8432

<400> 8432

000

<210> 8433

<400> 8433

000

<210> 8434

<400> 8434

000

<210

> 8435

<400> 8435

000

<210> 8436

<400> 8436

000

<210> 8437

<400> 8437

000

<210> 8438

<400> 8438

000

<210> 8439

<400> 8439

000

<210> 8440

<400> 8440

000

<210> 8441

<400> 8441

000

<210> 8442

<400> 8442

000

<210> 8443

<400> 8443

000

<210> 8444

<400> 8444

000

<210> 8445

<400> 8445

000

<210> 8446

<400> 8446

000

<210> 8447

<400> 8447

000

<210> 8448

<400> 8448

000

<210> 8449

<400> 8449

000

<210> 8450

<400> 8450

000

<210>

8451

<400> 8451

000

<210> 8452

<400> 8452

000

<210> 8453

<400> 8453

000

<210> 8454

<400> 8454

000

<210> 8455

<400> 8455

000

<210> 8456

<400> 8456

000

<210> 8457

<400> 8457

000

<210> 8458

<400> 8458

000

<210> 8459

<400> 8459

000

<210> 8460

<400> 8460

000

<210> 8461

<400> 8461

000

<210> 8462

<400> 8462

000

<210> 8463

<400> 8463

000

<210> 8464

<400> 8464

000

<210> 8465

<400> 8465

000

<210> 8466

<400> 8466

000

<210> 8467

<400> 8467

000

<210> 8468

<400> 8468

000

<210> 8469

<400> 8469

000

<210> 8470

<400> 8470

000

<210> 8471

<400> 8471

000

<210> 8472

<400> 8472

000

<210> 8473

<400> 8473

000

<210> 8474

<400> 8474

000

<210> 8475

<400> 8475

000

<210> 8476

<400> 8476

000

<210> 8477

<400> 8477

000

<210> 8478

<400> 8478

000

<210> 8479

<400> 8479

000

<210> 8480

<400> 8480

000

<210> 8481

<400> 8481

000

<210> 8482

<400> 8482

000

<210> 8483

<

400> 8483

000

<210> 8484

<400> 8484

000

<210> 8485

<400> 8485

000

<210> 8486

<400> 8486

000

<210> 8487

<400> 8487

000

<210> 8488

<400> 8488

000

<210> 8489

<400> 8489

000

<210> 8490

<400> 8490

000

<210> 8491

<400> 8491

000

<210> 8492

<400> 8492

000

<210> 8493

<400> 8493

000

<210> 8494

<400> 8494

000

<210> 8495

<400> 8495

000

<210> 8496

<400> 8496

000

<210> 8497

<400> 8497

000

<210> 8498

<400> 8498

000

<210> 8499

<400

> 8499

000

<210> 8500

<400> 8500

000

<210> 8501

<400> 8501

000

<210> 8502

<400> 8502

000

<210> 8503

<400> 8503

000

<210> 8504

<400> 8504

000

<210> 8505

<400> 8505

000

<210> 8506

<400> 8506

000

<210> 8507

<400> 8507

000

<210> 8508

<400> 8508

000

<210> 8509

<400> 8509

000

<210> 8510

<400> 8510

000

<210> 8511

<400> 8511

000

<210> 8512

<400> 8512

000

<210> 8513

<400> 8513

000

<210> 8514

<400> 8514

000

<210> 8515

<400>

8515

000

<210> 8516

<400> 8516

000

<210> 8517

<400> 8517

000

<210> 8518

<400> 8518

000

<210> 8519

<400> 8519

000

<210> 8520

<400> 8520

000

<210> 8521

<400> 8521

000

<210> 8522

<400> 8522

000

<210> 8523

<400> 8523

000

<210> 8524

<400> 8524

000

<210> 8525

<400> 8525

000

<210> 8526

<400> 8526

000

<210> 8527

<400> 8527

000

<210> 8528

<400> 8528

000

<210> 8529

<400> 8529

000

<210> 8530

<400> 8530

000

<210> 8531

<400> 8531

000

<210> 8532

<400> 8532

000

<210> 8533

<400> 8533

000

<210> 8534

<400> 8534

000

<210> 8535

<400> 8535

000

<210> 8536

<400> 8536

000

<210> 8537

<400> 8537

000

<210> 8538

<400> 8538

000

<210> 8539

<400> 8539

000

<210> 8540

<400> 8540

000

<210> 8541

<400> 8541

000

<210> 8542

<400> 8542

000

<210> 8543

<400> 8543

000

<210> 8544

<400> 8544

000

<210> 8545

<400> 8545

000

<210> 8546

<400> 8546

000

<210> 8547

<400> 8547

000

<210> 8548

<400> 8548

000

<210> 8549

<400> 8549

000

<210> 8550

<400> 8550

000

<210> 8551

<400> 8551

000

<210> 8552

<400> 8552

000

<210> 8553

<400> 8553

000

<210> 8554

<400> 8554

000

<210> 8555

<400> 8555

000

<210> 8556

<400> 8556

000

<210> 8557

<400> 8557

000

<210> 8558

<400> 8558

000

<210> 8559

<400> 8559

000

<210> 8560

<400> 8560

000

<210> 8561

<400> 8561

000

<210> 8562

<400> 8562

000

<210> 8563

<400> 8563

000

<

210> 8564

<400> 8564

000

<210> 8565

<400> 8565

000

<210> 8566

<400> 8566

000

<210> 8567

<400> 8567

000

<210> 8568

<400> 8568

000

<210> 8569

<400> 8569

000

<210> 8570

<400> 8570

000

<210> 8571

<400> 8571

000

<210> 8572

<400> 8572

000

<210> 8573

<400> 8573

000

<210> 8574

<400> 8574

000

<210> 8575

<400> 8575

000

<210> 8576

<400> 8576

000

<210> 8577

<400> 8577

000

<210> 8578

<400> 8578

000

<210> 8579

<400> 8579

000

<210

> 8580

<400> 8580

000

<210> 8581

<400> 8581

000

<210> 8582

<400> 8582

000

<210> 8583

<400> 8583

000

<210> 8584

<400> 8584

000

<210> 8585

<400> 8585

000

<210> 8586

<400> 8586

000

<210> 8587

<400> 8587

000

<210> 8588

<400> 8588

000

<210> 8589

<400> 8589

000

<210> 8590

<400> 8590

000

<210> 8591

<400> 8591

000

<210> 8592

<400> 8592

000

<210> 8593

<400> 8593

000

<210> 8594

<400> 8594

000

<210> 8595

<400> 8595

000

<210>

8596

<400> 8596

000

<210> 8597

<400> 8597

000

<210> 8598

<400> 8598

000

<210> 8599

<400> 8599

000

<210> 8600

<400> 8600

000

<210> 8601

<400> 8601

000

<210> 8602

<400> 8602

000

<210> 8603

<400> 8603

000

<210> 8604

<400> 8604

000

<210> 8605

<400> 8605

000

<210> 8606

<400> 8606

000

<210> 8607

<400> 8607

000

<210> 8608

<400> 8608

000

<210> 8609

<400> 8609

000

<210> 8610

<400> 8610

000

<210> 8611

<400> 8611

000

<210> 8612

<400> 8612

000

<210> 8613

<400> 8613

000

<210> 8614

<400> 8614

000

<210> 8615

<400> 8615

000

<210> 8616

<400> 8616

000

<210> 8617

<400> 8617

000

<210> 8618

<400> 8618

000

<210> 8619

<400> 8619

000

<210> 8620

<400> 8620

000

<210> 8621

<400> 8621

000

<210> 8622

<400> 8622

000

<210> 8623

<400> 8623

000

<210> 8624

<400> 8624

000

<210> 8625

<400> 8625

000

<210> 8626

<400> 8626

000

<210> 8627

<400> 8627

000

<210> 8628

<

400> 8628

000

<210> 8629

<400> 8629

000

<210> 8630

<400> 8630

000

<210> 8631

<400> 8631

000

<210> 8632

<400> 8632

000

<210> 8633

<400> 8633

000

<210> 8634

<400> 8634

000

<210> 8635

<400> 8635

000

<210> 8636

<400> 8636

000

<210> 8637

<400> 8637

000

<210> 8638

<400> 8638

000

<210> 8639

<400> 8639

000

<210> 8640

<400> 8640

000

<210> 8641

<400> 8641

000

<210> 8642

<400> 8642

000

<210> 8643

<400> 8643

000

<210> 8644

<400

> 8644

000

<210> 8645

<400> 8645

000

<210> 8646

<400> 8646

000

<210> 8647

<400> 8647

000

<210> 8648

<400> 8648

000

<210> 8649

<400> 8649

000

<210> 8650

<400> 8650

000

<210> 8651

<400> 8651

000

<210> 8652

<400> 8652

000

<210> 8653

<400> 8653

000

<210> 8654

<400> 8654

000

<210> 8655

<400> 8655

000

<210> 8656

<400> 8656

000

<210> 8657

<400> 8657

000

<210> 8658

<400> 8658

000

<210> 8659

<400> 8659

000

<210> 8660

<400>

8660

000

<210> 8661

<400> 8661

000

<210> 8662

<400> 8662

000

<210> 8663

<400> 8663

000

<210> 8664

<400> 8664

000

<210> 8665

<400> 8665

000

<210> 8666

<400> 8666

000

<210> 8667

<400> 8667

000

<210> 8668

<400> 8668

000

<210> 8669

<400> 8669

000

<210> 8670

<400> 8670

000

<210> 8671

<400> 8671

000

<210> 8672

<400> 8672

000

<210> 8673

<400> 8673

000

<210> 8674

<400> 8674

000

<210> 8675

<400> 8675

000

<210> 8676

<400> 8676

000

<210> 8677

<400> 8677

000

<210> 8678

<400> 8678

000

<210> 8679

<400> 8679

000

<210> 8680

<400> 8680

000

<210> 8681

<400> 8681

000

<210> 8682

<400> 8682

000

<210> 8683

<400> 8683

000

<210> 8684

<400> 8684

000

<210> 8685

<400> 8685

000

<210> 8686

<400> 8686

000

<210> 8687

<400> 8687

000

<210> 8688

<400> 8688

000

<210> 8689

<400> 8689

000

<210> 8690

<400> 8690

000

<210> 8691

<400> 8691

000

<210> 8692

<400> 8692

000

<210> 8693

<400> 8693

000

<210> 8694

<400> 8694

000

<210> 8695

<400> 8695

000

<210> 8696

<400> 8696

000

<210> 8697

<400> 8697

000

<210> 8698

<400> 8698

000

<210> 8699

<400> 8699

000

<210> 8700

<400> 8700

000

<210> 8701

<400> 8701

000

<210> 8702

<400> 8702

000

<210> 8703

<400> 8703

000

<210> 8704

<400> 8704

000

<210> 8705

<400> 8705

000

<210> 8706

<400> 8706

000

<210> 8707

<400> 8707

000

<210> 8708

<400> 8708

000

<

210> 8709

<400> 8709

000

<210> 8710

<400> 8710

000

<210> 8711

<400> 8711

000

<210> 8712

<400> 8712

000

<210> 8713

<400> 8713

000

<210> 8714

<400> 8714

000

<210> 8715

<400> 8715

000

<210> 8716

<400> 8716

000

<210> 8717

<400> 8717

000

<210> 8718

<400> 8718

000

<210> 8719

<400> 8719

000

<210> 8720

<400> 8720

000

<210> 8721

<400> 8721

000

<210> 8722

<400> 8722

000

<210> 8723

<400> 8723

000

<210> 8724

<400> 8724

000

<210

> 8725

<400> 8725

000

<210> 8726

<400> 8726

000

<210> 8727

<400> 8727

000

<210> 8728

<400> 8728

000

<210> 8729

<400> 8729

000

<210> 8730

<400> 8730

000

<210> 8731

<400> 8731

000

<210> 8732

<400> 8732

000

<210> 8733

<400> 8733

000

<210> 8734

<400> 8734

000

<210> 8735

<400> 8735

000

<210> 8736

<400> 8736

000

<210> 8737

<400> 8737

000

<210> 8738

<400> 8738

000

<210> 8739

<400> 8739

000

<210> 8740

<400> 8740

000

<210>

8741

<400> 8741

000

<210> 8742

<400> 8742

000

<210> 8743

<400> 8743

000

<210> 8744

<400> 8744

000

<210> 8745

<400> 8745

000

<210> 8746

<400> 8746

000

<210> 8747

<400> 8747

000

<210> 8748

<400> 8748

000

<210> 8749

<400> 8749

000

<210> 8750

<400> 8750

000

<210> 8751

<400> 8751

000

<210> 8752

<400> 8752

000

<210> 8753

<400> 8753

000

<210> 8754

<400> 8754

000

<210> 8755

<400> 8755

000

<210> 8756

<400> 8756

000

<210> 8757

<400> 8757

000

<210> 8758

<400> 8758

000

<210> 8759

<400> 8759

000

<210> 8760

<400> 8760

000

<210> 8761

<400> 8761

000

<210> 8762

<400> 8762

000

<210> 8763

<400> 8763

000

<210> 8764

<400> 8764

000

<210> 8765

<400> 8765

000

<210> 8766

<400> 8766

000

<210> 8767

<400> 8767

000

<210> 8768

<400> 8768

000

<210> 8769

<400> 8769

000

<210> 8770

<400> 8770

000

<210> 8771

<400> 8771

000

<210> 8772

<400> 8772

000

<210> 8773

<

400> 8773

000

<210> 8774

<400> 8774

000

<210> 8775

<400> 8775

000

<210> 8776

<400> 8776

000

<210> 8777

<400> 8777

000

<210> 8778

<400> 8778

000

<210> 8779

<400> 8779

000

<210> 8780

<400> 8780

000

<210> 8781

<400> 8781

000

<210> 8782

<400> 8782

000

<210> 8783

<400> 8783

000

<210> 8784

<400> 8784

000

<210> 8785

<400> 8785

000

<210> 8786

<400> 8786

000

<210> 8787

<400> 8787

000

<210> 8788

<400> 8788

000

<210> 8789

<400

> 8789

000

<210> 8790

<400> 8790

000

<210> 8791

<400> 8791

000

<210> 8792

<400> 8792

000

<210> 8793

<400> 8793

000

<210> 8794

<400> 8794

000

<210> 8795

<400> 8795

000

<210> 8796

<400> 8796

000

<210> 8797

<400> 8797

000

<210> 8798

<400> 8798

000

<210> 8799

<400> 8799

000

<210> 8800

<400> 8800

000

<210> 8801

<400> 8801

000

<210> 8802

<400> 8802

000

<210> 8803

<400> 8803

000

<210> 8804

<400> 8804

000

<210> 8805

<400>

8805

000

<210> 8806

<400> 8806

000

<210> 8807

<400> 8807

000

<210> 8808

<400> 8808

000

<210> 8809

<400> 8809

000

<210> 8810

<400> 8810

000

<210> 8811

<400> 8811

000

<210> 8812

<400> 8812

000

<210> 8813

<400> 8813

000

<210> 8814

<400> 8814

000

<210> 8815

<400> 8815

000

<210> 8816

<400> 8816

000

<210> 8817

<400> 8817

000

<210> 8818

<400> 8818

000

<210> 8819

<400> 8819

000

<210> 8820

<400> 8820

000

<210> 8821

<400> 8821

000

<210> 8822

<400> 8822

000

<210> 8823

<400> 8823

000

<210> 8824

<400> 8824

000

<210> 8825

<400> 8825

000

<210> 8826

<400> 8826

000

<210> 8827

<400> 8827

000

<210> 8828

<400> 8828

000

<210> 8829

<400> 8829

000

<210> 8830

<400> 8830

000

<210> 8831

<400> 8831

000

<210> 8832

<400> 8832

000

<210> 8833

<400> 8833

000

<210> 8834

<400> 8834

000

<210> 8835

<400> 8835

000

<210> 8836

<400> 8836

000

<210> 8837

<400> 8837

000

<210> 8838

<400> 8838

000

<210> 8839

<400> 8839

000

<210> 8840

<400> 8840

000

<210> 8841

<400> 8841

000

<210> 8842

<400> 8842

000

<210> 8843

<400> 8843

000

<210> 8844

<400> 8844

000

<210> 8845

<400> 8845

000

<210> 8846

<400> 8846

000

<210> 8847

<400> 8847

000

<210> 8848

<400> 8848

000

<210> 8849

<400> 8849

000

<210> 8850

<400> 8850

000

<210> 8851

<400> 8851

000

<210> 8852

<400> 8852

000

<210> 8853

<400> 8853

000

<

210> 8854

<400> 8854

000

<210> 8855

<400> 8855

000

<210> 8856

<400> 8856

000

<210> 8857

<400> 8857

000

<210> 8858

<400> 8858

000

<210> 8859

<400> 8859

000

<210> 8860

<400> 8860

000

<210> 8861

<400> 8861

000

<210> 8862

<400> 8862

000

<210> 8863

<400> 8863

000

<210> 8864

<400> 8864

000

<210> 8865

<400> 8865

000

<210> 8866

<400> 8866

000

<210> 8867

<400> 8867

000

<210> 8868

<400> 8868

000

<210> 8869

<400> 8869

000

<210

> 8870

<400> 8870

000

<210> 8871

<400> 8871

000

<210> 8872

<400> 8872

000

<210> 8873

<400> 8873

000

<210> 8874

<400> 8874

000

<210> 8875

<400> 8875

000

<210> 8876

<400> 8876

000

<210> 8877

<400> 8877

000

<210> 8878

<400> 8878

000

<210> 8879

<400> 8879

000

<210> 8880

<400> 8880

000

<210> 8881

<400> 8881

000

<210> 8882

<400> 8882

000

<210> 8883

<400> 8883

000

<210> 8884

<400> 8884

000

<210> 8885

<400> 8885

000

<210>

8886

<400> 8886

000

<210> 8887

<400> 8887

000

<210> 8888

<400> 8888

000

<210> 8889

<400> 8889

000

<210> 8890

<400> 8890

000

<210> 8891

<400> 8891

000

<210> 8892

<400> 8892

000

<210> 8893

<400> 8893

000

<210> 8894

<400> 8894

000

<210> 8895

<400> 8895

000

<210> 8896

<400> 8896

000

<210> 8897

<400> 8897

000

<210> 8898

<400> 8898

000

<210> 8899

<400> 8899

000

<210> 8900

<400> 8900

000

<210> 8901

<400> 8901

000

<210> 8902

<400> 8902

000

<210> 8903

<400> 8903

000

<210> 8904

<400> 8904

000

<210> 8905

<400> 8905

000

<210> 8906

<400> 8906

000

<210> 8907

<400> 8907

000

<210> 8908

<400> 8908

000

<210> 8909

<400> 8909

000

<210> 8910

<400> 8910

000

<210> 8911

<400> 8911

000

<210> 8912

<400> 8912

000

<210> 8913

<400> 8913

000

<210> 8914

<400> 8914

000

<210> 8915

<400> 8915

000

<210> 8916

<400> 8916

000

<210> 8917

<400> 8917

000

<210> 8918

<

400> 8918

000

<210> 8919

<400> 8919

000

<210> 8920

<400> 8920

000

<210> 8921

<400> 8921

000

<210> 8922

<400> 8922

000

<210> 8923

<400> 8923

000

<210> 8924

<400> 8924

000

<210> 8925

<400> 8925

000

<210> 8926

<400> 8926

000

<210> 8927

<400> 8927

000

<210> 8928

<400> 8928

000

<210> 8929

<400> 8929

000

<210> 8930

<400> 8930

000

<210> 8931

<400> 8931

000

<210> 8932

<400> 8932

000

<210> 8933

<400> 8933

000

<210> 8934

<400

> 8934

000

<210> 8935

<400> 8935

000

<210> 8936

<400> 8936

000

<210> 8937

<400> 8937

000

<210> 8938

<400> 8938

000

<210> 8939

<400> 8939

000

<210> 8940

<400> 8940

000

<210> 8941

<400> 8941

000

<210> 8942

<400> 8942

000

<210> 8943

<400> 8943

000

<210> 8944

<400> 8944

000

<210> 8945

<400> 8945

000

<210> 8946

<400> 8946

000

<210> 8947

<400> 8947

000

<210> 8948

<400> 8948

000

<210> 8949

<400> 8949

000

<210> 8950

<400>

8950

000

<210> 8951

<400> 8951

000

<210> 8952

<400> 8952

000

<210> 8953

<400> 8953

000

<210> 8954

<400> 8954

000

<210> 8955

<400> 8955

000

<210> 8956

<400> 8956

000

<210> 8957

<400> 8957

000

<210> 8958

<400> 8958

000

<210> 8959

<400> 8959

000

<210> 8960

<400> 8960

000

<210> 8961

<400> 8961

000

<210> 8962

<400> 8962

000

<210> 8963

<400> 8963

000

<210> 8964

<400> 8964

000

<210> 8965

<400> 8965

000

<210> 8966

<400> 8966

000

<210> 8967

<400> 8967

000

<210> 8968

<400> 8968

000

<210> 8969

<400> 8969

000

<210> 8970

<400> 8970

000

<210> 8971

<400> 8971

000

<210> 8972

<400> 8972

000

<210> 8973

<400> 8973

000

<210> 8974

<400> 8974

000

<210> 8975

<400> 8975

000

<210> 8976

<400> 8976

000

<210> 8977

<400> 8977

000

<210> 8978

<400> 8978

000

<210> 8979

<400> 8979

000

<210> 8980

<400> 8980

000

<210> 8981

<400> 8981

000

<210> 8982

<400> 8982

000

<210> 8983

<400> 8983

000

<210> 8984

<400> 8984

000

<210> 8985

<400> 8985

000

<210> 8986

<400> 8986

000

<210> 8987

<400> 8987

000

<210> 8988

<400> 8988

000

<210> 8989

<400> 8989

000

<210> 8990

<400> 8990

000

<210> 8991

<400> 8991

000

<210> 8992

<400> 8992

000

<210> 8993

<400> 8993

000

<210> 8994

<400> 8994

000

<210> 8995

<400> 8995

000

<210> 8996

<400> 8996

000

<210> 8997

<400> 8997

000

<210> 8998

<400> 8998

000

<

210> 8999

<400> 8999

000

<210> 9000

<400> 9000

000

<210> 9001

<400> 9001

000

<210> 9002

<400> 9002

000

<210> 9003

<400> 9003

000

<210> 9004

<400> 9004

000

<210> 9005

<400> 9005

000

<210> 9006

<400> 9006

000

<210> 9007

<400> 9007

000

<210> 9008

<400> 9008

000

<210> 9009

<400> 9009

000

<210> 9010

<400> 9010

000

<210> 9011

<400> 9011

000

<210> 9012

<400> 9012

000

<210> 9013

<400> 9013

000

<210> 9014

<400> 9014

000

<210

> 9015

<400> 9015

000

<210> 9016

<400> 9016

000

<210> 9017

<400> 9017

000

<210> 9018

<400> 9018

000

<210> 9019

<400> 9019

000

<210> 9020

<400> 9020

000

<210> 9021

<400> 9021

000

<210> 9022

<400> 9022

000

<210> 9023

<400> 9023

000

<210> 9024

<400> 9024

000

<210> 9025

<400> 9025

000

<210> 9026

<400> 9026

000

<210> 9027

<400> 9027

000

<210> 9028

<400> 9028

000

<210> 9029

<400> 9029

000

<210> 9030

<400> 9030

000

<210>

9031

<400> 9031

000

<210> 9032

<400> 9032

000

<210> 9033

<400> 9033

000

<210> 9034

<400> 9034

000

<210> 9035

<400> 9035

000

<210> 9036

<400> 9036

000

<210> 9037

<400> 9037

000

<210> 9038

<400> 9038

000

<210> 9039

<400> 9039

000

<210> 9040

<400> 9040

000

<210> 9041

<400> 9041

000

<210> 9042

<400> 9042

000

<210> 9043

<400> 9043

000

<210> 9044

<400> 9044

000

<210> 9045

<400> 9045

000

<210> 9046

<400> 9046

000

<210> 9047

<400> 9047

000

<210> 9048

<400> 9048

000

<210> 9049

<400> 9049

000

<210> 9050

<400> 9050

000

<210> 9051

<400> 9051

000

<210> 9052

<400> 9052

000

<210> 9053

<400> 9053

000

<210> 9054

<400> 9054

000

<210> 9055

<400> 9055

000

<210> 9056

<400> 9056

000

<210> 9057

<400> 9057

000

<210> 9058

<400> 9058

000

<210> 9059

<400> 9059

000

<210> 9060

<400> 9060

000

<210> 9061

<400> 9061

000

<210> 9062

<400> 9062

000

<210> 9063

<

400> 9063

000

<210> 9064

<400> 9064

000

<210> 9065

<400> 9065

000

<210> 9066

<400> 9066

000

<210> 9067

<400> 9067

000

<210> 9068

<400> 9068

000

<210> 9069

<400> 9069

000

<210> 9070

<400> 9070

000

<210> 9071

<400> 9071

000

<210> 9072

<400> 9072

000

<210> 9073

<400> 9073

000

<210> 9074

<400> 9074

000

<210> 9075

<400> 9075

000

<210> 9076

<400> 9076

000

<210> 9077

<400> 9077

000

<210> 9078

<400> 9078

000

<210> 9079

<400

> 9079

000

<210> 9080

<400> 9080

000

<210> 9081

<400> 9081

000

<210> 9082

<400> 9082

000

<210> 9083

<400> 9083

000

<210> 9084

<400> 9084

000

<210> 9085

<400> 9085

000

<210> 9086

<400> 9086

000

<210> 9087

<400> 9087

000

<210> 9088

<400> 9088

000

<210> 9089

<400> 9089

000

<210> 9090

<400> 9090

000

<210> 9091

<400> 9091

000

<210> 9092

<400> 9092

000

<210> 9093

<400> 9093

000

<210> 9094

<400> 9094

000

<210> 9095

<400>

9095

000

<210> 9096

<400> 9096

000

<210> 9097

<400> 9097

000

<210> 9098

<400> 9098

000

<210> 9099

<400> 9099

000

<210> 9100

<400> 9100

000

<210> 9101

<400> 9101

000

<210> 9102

<400> 9102

000

<210> 9103

<400> 9103

000

<210> 9104

<400> 9104

000

<210> 9105

<400> 9105

000

<210> 9106

<400> 9106

000

<210> 9107

<400> 9107

000

<210> 9108

<400> 9108

000

<210> 9109

<400> 9109

000

<210> 9110

<400> 9110

000

<210> 9111

<400> 9111

000

<210> 9112

<400> 9112

000

<210> 9113

<400> 9113

000

<210> 9114

<400> 9114

000

<210> 9115

<400> 9115

000

<210> 9116

<400> 9116

000

<210> 9117

<400> 9117

000

<210> 9118

<400> 9118

000

<210> 9119

<400> 9119

000

<210> 9120

<400> 9120

000

<210> 9121

<400> 9121

000

<210> 9122

<400> 9122

000

<210> 9123

<400> 9123

000

<210> 9124

<400> 9124

000

<210> 9125

<400> 9125

000

<210> 9126

<400> 9126

000

<210> 9127

<400> 9127

000

<210> 9128

<400> 9128

000

<210> 9129

<400> 9129

000

<210> 9130

<400> 9130

000

<210> 9131

<400> 9131

000

<210> 9132

<400> 9132

000

<210> 9133

<400> 9133

000

<210> 9134

<400> 9134

000

<210> 9135

<400> 9135

000

<210> 9136

<400> 9136

000

<210> 9137

<400> 9137

000

<210> 9138

<400> 9138

000

<210> 9139

<400> 9139

000

<210> 9140

<400> 9140

000

<210> 9141

<400> 9141

000

<210> 9142

<400> 9142

000

<210> 9143

<400> 9143

000

<

210> 9144

<400> 9144

000

<210> 9145

<400> 9145

000

<210> 9146

<400> 9146

000

<210> 9147

<400> 9147

000

<210> 9148

<400> 9148

000

<210> 9149

<400> 9149

000

<210> 9150

<400> 9150

000

<210> 9151

<400> 9151

000

<210> 9152

<400> 9152

000

<210> 9153

<400> 9153

000

<210> 9154

<400> 9154

000

<210> 9155

<400> 9155

000

<210> 9156

<400> 9156

000

<210> 9157

<400> 9157

000

<210> 9158

<400> 9158

000

<210> 9159

<400> 9159

000

<210

> 9160

<400> 9160

000

<210> 9161

<400> 9161

000

<210> 9162

<400> 9162

000

<210> 9163

<400> 9163

000

<210> 9164

<400> 9164

000

<210> 9165

<400> 9165

000

<210> 9166

<400> 9166

000

<210> 9167

<400> 9167

000

<210> 9168

<400> 9168

000

<210> 9169

<400> 9169

000

<210> 9170

<400> 9170

000

<210> 9171

<400> 9171

000

<210> 9172

<400> 9172

000

<210> 9173

<400> 9173

000

<210> 9174

<400> 9174

000

<210> 9175

<400> 9175

000

<210>

9176

<400> 9176

000

<210> 9177

<400> 9177

000

<210> 9178

<400> 9178

000

<210> 9179

<400> 9179

000

<210> 9180

<400> 9180

000

<210> 9181

<400> 9181

000

<210> 9182

<400> 9182

000

<210> 9183

<400> 9183

000

<210> 9184

<400> 9184

000

<210> 9185

<400> 9185

000

<210> 9186

<400> 9186

000

<210> 9187

<400> 9187

000

<210> 9188

<400> 9188

000

<210> 9189

<400> 9189

000

<210> 9190

<400> 9190

000

<210> 9191

<400> 9191

000

<210> 9192

<400> 9192

000

<210> 9193

<400> 9193

000

<210> 9194

<400> 9194

000

<210> 9195

<400> 9195

000

<210> 9196

<400> 9196

000

<210> 9197

<400> 9197

000

<210> 9198

<400> 9198

000

<210> 9199

<400> 9199

000

<210> 9200

<400> 9200

000

<210> 9201

<400> 9201

000

<210> 9202

<400> 9202

000

<210> 9203

<400> 9203

000

<210> 9204

<400> 9204

000

<210> 9205

<400> 9205

000

<210> 9206

<400> 9206

000

<210> 9207

<400> 9207

000

<210> 9208

<

400> 9208

000

<210> 9209

<400> 9209

000

<210> 9210

<400> 9210

000

<210> 9211

<400> 9211

000

<210> 9212

<400> 9212

000

<210> 9213

<400> 9213

000

<210> 9214

<400> 9214

000

<210> 9215

<400> 9215

000

<210> 9216

<400> 9216

000

<210> 9217

<400> 9217

000

<210> 9218

<400> 9218

000

<210> 9219

<400> 9219

000

<210> 9220

<400> 9220

000

<210> 9221

<400> 9221

000

<210> 9222

<400> 9222

000

<210> 9223

<400> 9223

000

<210> 9224

<400

> 9224

000

<210> 9225

<400> 9225

000

<210> 9226

<400> 9226

000

<210> 9227

<400> 9227

000

<210> 9228

<400> 9228

000

<210> 9229

<400> 9229

000

<210> 9230

<400> 9230

000

<210> 9231

<400> 9231

000

<210> 9232

<400> 9232

000

<210> 9233

<400> 9233

000

<210> 9234

<400> 9234

000

<210> 9235

<400> 9235

000

<210> 9236

<400> 9236

000

<210> 9237

<400> 9237

000

<210> 9238

<400> 9238

000

<210> 9239

<400> 9239

000

<210> 9240

<400>

9240

000

<210> 9241

<400> 9241

000

<210> 9242

<400> 9242

000

<210> 9243

<400> 9243

000

<210> 9244

<400> 9244

000

<210> 9245

<400> 9245

000

<210> 9246

<400> 9246

000

<210> 9247

<400> 9247

000

<210> 9248

<400> 9248

000

<210> 9249

<400> 9249

000

<210> 9250

<400> 9250

000

<210> 9251

<400> 9251

000

<210> 9252

<400> 9252

000

<210> 9253

<400> 9253

000

<210> 9254

<400> 9254

000

<210> 9255

<400> 9255

000

<210> 9256

<400> 9256

000

<210> 9257

<400> 9257

000

<210> 9258

<400> 9258

000

<210> 9259

<400> 9259

000

<210> 9260

<400> 9260

000

<210> 9261

<400> 9261

000

<210> 9262

<400> 9262

000

<210> 9263

<400> 9263

000

<210> 9264

<400> 9264

000

<210> 9265

<400> 9265

000

<210> 9266

<400> 9266

000

<210> 9267

<400> 9267

000

<210> 9268

<400> 9268

000

<210> 9269

<400> 9269

000

<210> 9270

<400> 9270

000

<210> 9271

<400> 9271

000

<210> 9272

<400> 9272

000

<210> 9273

<400> 9273

000

<210> 9274

<400> 9274

000

<210> 9275

<400> 9275

000

<210> 9276

<400> 9276

000

<210> 9277

<400> 9277

000

<210> 9278

<400> 9278

000

<210> 9279

<400> 9279

000

<210> 9280

<400> 9280

000

<210> 9281

<400> 9281

000

<210> 9282

<400> 9282

000

<210> 9283

<400> 9283

000

<210> 9284

<400> 9284

000

<210> 9285

<400> 9285

000

<210> 9286

<400> 9286

000

<210> 9287

<400> 9287

000

<210> 9288

<400> 9288

000

<

210> 9289

<400> 9289

000

<210> 9290

<400> 9290

000

<210> 9291

<400> 9291

000

<210> 9292

<400> 9292

000

<210> 9293

<400> 9293

000

<210> 9294

<400> 9294

000

<210> 9295

<400> 9295

000

<210> 9296

<400> 9296

000

<210> 9297

<400> 9297

000

<210> 9298

<400> 9298

000

<210> 9299

<400> 9299

000

<210> 9300

<400> 9300

000

<210> 9301

<400> 9301

000

<210> 9302

<400> 9302

000

<210> 9303

<400> 9303

000

<210> 9304

<400> 9304

000

<210

> 9305

<400> 9305

000

<210> 9306

<400> 9306

000

<210> 9307

<400> 9307

000

<210> 9308

<400> 9308

000

<210> 9309

<400> 9309

000

<210> 9310

<400> 9310

000

<210> 9311

<400> 9311

000

<210> 9312

<400> 9312

000

<210> 9313

<400> 9313

000

<210> 9314

<400> 9314

000

<210> 9315

<400> 9315

000

<210> 9316

<400> 9316

000

<210> 9317

<400> 9317

000

<210> 9318

<400> 9318

000

<210> 9319

<400> 9319

000

<210> 9320

<400> 9320

000

<210>

9321

<400> 9321

000

<210> 9322

<400> 9322

000

<210> 9323

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Pro Ala"

repeating units

<400> 9323

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala

20

<210> 9324

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(25)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Gly Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 9324

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> 9325

<400> 9325

000

<210> 9326

<400> 9326

000

<210> 9327

<400> 9327

000

<210> 9328

<400> 9328

000

<210> 9329

<400> 9329

000

<210> 9330

<400> 9330

000

<210> 9331

<400> 9331

000

<210> 9332

<400> 9332

000

<210> 9333

<400> 9333

000

<210> 9334

<400> 9334

000

<210> 9335

<400> 9335

000

<210> 9336

<400> 9336

000

<210> 9337

<400> 9337

000

<210> 9338

<400> 9338

000

<210> 9339

<400> 9339

000

<210> 9340

<400> 9340

000

<210> 9341

<400> 9341

000

<210> 9342

<400> 9342

000

<210> 9343

<400> 9343

000

<210> 9344

<400> 9344

000

<210> 9345

<400> 9345

000

<210> 9346

<400> 9346

000

<210> 9347

<400> 9347

000

<210> 9348

<400> 9348

000

<210> 9349

<400> 9349

000

<210> 9350

<400> 9350

000

<210> 9351

<400> 9351

000

<210> 9352

<400> 9352

000

<210> 9353

<400> 9353

000

<210> 9354

<400> 9354

000

<210> 9355

<400> 9355

000

<210> 9356

<400> 9356

000

<210> 9357

<400> 9357

000

<210> 9358

<400> 9358

000

<

210> 9359

<400> 9359

000

<210> 9360

<400> 9360

000

<210> 9361

<400> 9361

000

<210> 9362

<400> 9362

000

<210> 9363

<400> 9363

000

<210> 9364

<400> 9364

000

<210> 9365

<400> 9365

000

<210> 9366

<400> 9366

000

<210> 9367

<400> 9367

000

<210> 9368

<400> 9368

000

<210> 9369

<400> 9369

000

<210> 9370

<400> 9370

000

<210> 9371

<400> 9371

000

<210> 9372

<400> 9372

000

<210> 9373

<400> 9373

000

<210> 9374

<400> 9374

000

<210

> 9375

<400> 9375

000

<210> 9376

<400> 9376

000

<210> 9377

<400> 9377

000

<210> 9378

<400> 9378

000

<210> 9379

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(40)

<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Gly"
repeating units

<400> 9379

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40

<210> 9380

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> This sequence may encompass 1-20 residues

<400> 9380

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly
20

<210> 9381

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(40)

<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Ser"
repeating units

<400> 9381

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
20 25 30

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
35 40

<210> 9382

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><221> SITE
<222> (1)..(60)
<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Gly Ser"
repeating units

<400> 9382
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
50 55 60
<210> 9383
<211> 80
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><221> SITE
<222> (1)..(80)
<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 9383
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

<210> 9384

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(100)

<223> This sequence may encompass 1-20 "Gly Gly Gly Gly Ser" repeating units

<400> 9384

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Gly Gly Ser

100

<210> 9385

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(10)

<223> This sequence may encompass 1-10 residues

<400> 9385

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 9386

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Ser"
repeating units

<400> 9386

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> 9387

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(30)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 9387

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 9388

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(40)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 9388

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 9389

<211

> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><221> SITE
<222> (1)..(50)
<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Gly Ser"
repeating units

<400> 9389
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser
50
<210> 9390
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> SITE
<222> (1)..(5)
<223> This sequence may encompass 1-5 residues
<400> 9390
Gly Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 9391
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(10)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Gly Ser"

repeating units

<400> 9391

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 9392

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(15)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 9392

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

1 5 10 15

<210> 9393

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 9393

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<

210> 9394

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(25)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Gly Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 9394

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> 9395

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9395

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 9396

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9396

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 9397

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9397

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

1 5 10 15

<210> 9398

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9398

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> 9399

<211> 2

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9399

Gly Gly

1

<210> 9400

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9400

Gly Gly Gly

1

<210> 9401

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9401

Gly Gly Gly Gly

1

<210> 9402

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9402

Gly Gly Ser

1

<210> 9403

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9403

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 9404

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9404

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 9405

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9405

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 9406

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9406

Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 9407

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9407

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> 9408

<400> 9408

000

<210> 9409

<400> 9409

000

<210> 9410

<400> 9410

000

<210> 9411

<400> 9411

000

<210> 9412

<400> 9412

000

<210> 9413

<400> 9413

000

<210> 9414

<400> 9414

000

<210> 9415

<400> 9415

000

<210> 9416

<400> 9416

000

<210> 9417

<400> 9417

000

<210> 9418

<400> 9418

000

<210> 9419

<400> 9419

000

<210> 9420

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> This sequence may encompass 1-20 residues

<400> 9420

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro
20

<210> 9421

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(40)

<223> This sequence may encompass 1-20 "Pro Ala" repeating units

<400> 9421

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

20 25 30

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

35 40

<210> 9422

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(10)

<223> This sequence may encompass 1-10 residues

<400> 9422

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro

1 5 10

<210> 9423

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Pro Ala" repeating units

<400> 9423

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala

20

<210> 9424

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(5)

<223> This sequence may encompass 1-5 residues

<400> 9424

Pro Pro Pro Pro Pro

1 5

<210> 9425

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(10)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Pro Ala" repeating units

<400> 9425

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5 10

<210> 9426

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400

> 9426

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5 10

<210> 9427

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9427

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5 10

<210> 9428

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9428

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala

20

<210> 9429

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Ala, Lys, or Glu

<220><221> SITE

<222> (1)..(40)

<223> This sequence may encompass 1-20 "Pro Xaa"
repeating units; wherein Xaa is Ala, Lys or Glu

<400> 9429

Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa
1 5 10 15

Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa
20 25 30

Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa
35 40

<210> 9430

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 9430

Val His Arg Ile Pro Trp Cys Thr Leu Asp Pro Gly Gly Leu Gln Cys
1 5 10 15

Ala Trp Leu Gly Lys His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Cys
20 25 30

Gln Asp Trp Glu Gly Val Glu Leu Cys Trp Gln Pro Pro Ala
35 40 45

<210> 9431

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9431

Gln Met Gly Gly
1

<210> 9432

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9432

Arg Gln Met Gly Gly
1 5

<210> 9433

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 9433
Val His Arg Ile
1
<210> 9434
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Any amino acid comprising a small hydrophobic side chain or
cysteine
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Any amino acid comprising a basic side chain or cysteine
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an
amino acid comprising small hydrophobic side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an
amino acid comprising an acidic side chain
<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or an amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any amino acid comprising a polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Any amino acid comprising a small hydrophobic side chain or an amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<400> 9434

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

<210> 9435

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid comprising a small hydrophobic side chain or cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid comprising a basic side chain or cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an amino acid comprising small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or an amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Any amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or any amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Any amino acid comprising a polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Any amino acid comprising a small hydrophobic side chain or an amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<400> 9435

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa

1 5 10

<210> 9436

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid comprising a basic side chain or cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an amino acid comprising small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or an amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or any amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Any amino acid comprising a polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any amino acid comprising a small hydrophobic side chain or an amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<400> 9436

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa

1 5 10

<210> 9437

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid comprising a basic side chain or cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an amino acid comprising small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or an amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an

amino acid comprising a small hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid comprising a polar/neutral side chain

<400> 9437

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

1 5 10

<210> 9438

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid comprising a basic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid comprising a hydroxyl-containing side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a large

hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a large

hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an aromatic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<400> 9438

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp
1 5 10 15

Xaa Glu Xaa Xaa
20

<210> 9439

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid comprising a hydroxyl-containing side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a large
hydrophobic side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a large
hydrophobic side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a

polar/neutral side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Any amino acid comprising an acidic side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an
aromatic side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a
polar/neutral side chain
<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Any amino acid

<400> 9439

Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp Xaa

1 5 10 15

Glu Xaa

<210> 9440

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an

aromatic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a

polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<400> 9440

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp Xaa Glu

1 5 10 15

<210> 9441

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a large

hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a

polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an aromatic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain

<400> 9441

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp Xaa

1 5 10

<210> 9442

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a large hydrophobic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an

aromatic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a

polar/neutral side chain

<400> 9442

Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys Trp

1 5 10

<210> 9443

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a

polar/neutral side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid comprising a large hydrophobic side chain or an

aromatic side chain

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid comprising an acidic side chain or a

polar/neutral side chain

<400> 9443

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Glu Leu Cys

1 5 10