



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0004935
(43) 공개일자 2024년01월11일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/30 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/30 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7041780</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년05월04일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년12월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/062017</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/233956
국제공개일자 2022년11월10일</p> <p>(30) 우선권주장
21172351.5 2021년05월05일
유럽특허청(EPO)(EP)
63/184,689 2021년05월05일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
이매텍스 바이오테크놀로지스 게엠베하
독일 72076 투빈겐 파울-울리히-스트라쎄 15</p> <p>(72) 발명자
프스줄라 가브리엘
독일 72076 투빈겐 슈마브스트라쎄 68
호프만 마르틴
독일 72076 투빈겐 파울-울리히-스트라쎄 15 이매
텍스 바이오테크놀로지스 게엠베하
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인(유)</p> |
|---|---|

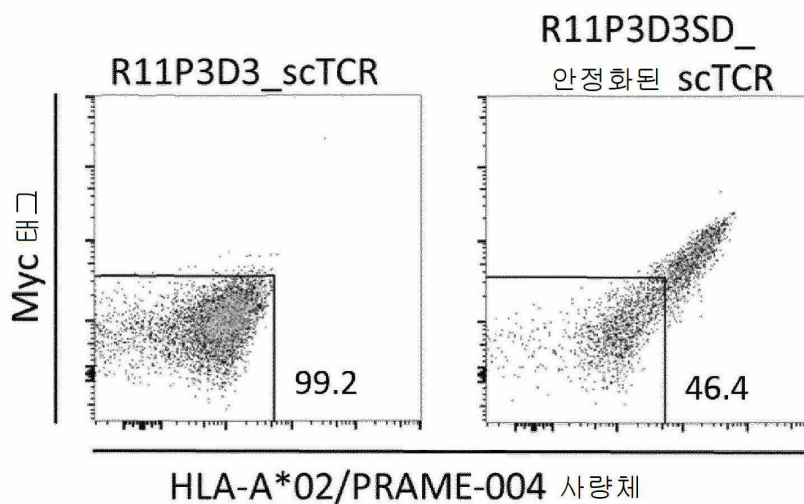
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 PRAME에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질

(57) 요약

본 발명은 PRAME 단백질 유래된 항원에 대한 항원 결합 단백질에 관한 것이다. 본 발명은 특히 종양 발현된 항원 PRAME에 특이적인 항원 결합 단백질을 제공하며, 여기서 종양 항원은 서열 번호 50을 포함하거나 이로 이루어지고 주요 조직적합성 복합체(MHC) 단백질과 복합체를 이룬다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 특히 상기 PRAME 펩타이드에 특이적으로 결합하는 신규 조작된 T 세포 수용체(TCR)의 상보성 결정 영역(CDR)을 함유한다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 PRAME 발현 암성 질환의 진단, 치료 및 예방에 사용하기 위한 것이다. 본 발명의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 핵산, 상기 핵산을 포함하는 벡터, 항원 결합 단백질을 발현하는 재조합 세포 및 본 발명의 항원 결합 단백질을 포함하는 약학적 조성물이 추가로 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

후트 마이케

독일 72076 투빈겐 파울-울리흐-스트라쎬 15 이매
틱스 바이오테크놀로지스 게엠베하

분크 세바스티안

독일 72076 투빈겐 파울-울리흐-스트라쎬 15 이매
틱스 바이오테크놀로지스 게엠베하

윤페르도르벤 펠릭스

독일 72076 투빈겐 파울-울리흐-스트라쎬 15 이매
틱스 바이오테크놀로지스 게엠베하

슈뢰벨 프란크

독일 72076 투빈겐 파울-울리흐-스트라쎬 15 이매
틱스 바이오테크놀로지스 게엠베하

마우러 도미니크

독일 72076 투빈겐 파울-울리흐-스트라쎬 15 이매
틱스 바이오테크놀로지스 게엠베하

야보르스키 마이케

독일 72076 투빈겐 파울-울리흐-스트라쎬 15 이매
틱스 바이오테크놀로지스 게엠베하

마그너 클라우디아

독일 72076 투빈겐 파울-울리흐-스트라쎬 15 이매
틱스 바이오테크놀로지스 게엠베하

슈뢰러 플로리안

독일 72076 투빈겐 파울-울리흐-스트라쎬 15 이매
틱스 바이오테크놀로지스 게엠베하

슈스터 하이코

독일 72076 투빈겐 파울-울리흐-스트라쎬 15 이매
틱스 바이오테크놀로지스 게엠베하

명세서

청구범위

청구항 1

서열 번호 50의 아미노산 서열 SLLQHLIGL을 포함하거나 이로 이루어지고 주요 조직적합성 복합체(MHC: major histocompatibility complex) 단백질과 복합체를 이루는 PRAME(흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원: Preferentially Expressed Antigen in Melanoma) 항원성 펩타이드에 특이적으로 결합하고,

(a) 상보성 결정 영역(CDR: complementarity determining region) CDRa1, CDRa2 및 CDRa3을 포함하는 가변 도메인 V_A 를 포함하는 제1 폴리펩타이드[이때

CDRa1은 아미노산 서열 VKEFQD(서열 번호 16), 또는 서열 번호 16과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,

CDRa3은 ALYNNLDMR(서열 번호 33) 또는 ALYNNYDMR(서열 번호 34)의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 33 또는 서열 번호 34와 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,

선택적으로 CDRa2는 아미노산 서열 FGPYGKE(서열 번호 32), 또는 서열 번호 32와 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어짐], 및

(b) CDRb1, CDRb2 및 CDRb3을 포함하는 가변 도메인 V_B 를 포함하는 제2 폴리펩타이드[이때

CDRb1은 아미노산 서열 SGHNS(서열 번호 10) 또는 서열 번호 10과 1개 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,

CDRb3은 아미노산 서열 ASSX₁GX₂X₃DX₄QY(서열 번호 327)(이때 X_1 은 P, A 또는 T이고, X_2 는 A 또는 S이고, X_3 은 T 또는 I이고, X_4 는 K 또는 A임), 또는 서열 번호 327과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,

선택적으로 CDRb2는 아미노산 서열 FQNTAV(서열 번호 36) 또는 서열 번호 36과 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 CDRb2 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어짐]

를 포함하는 항원 결합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서,

항원 결합 단백질이 서열 번호 50의 위치 3, 5, 6, 7 및 8, 특히 3, 5 및 7로 이루어진 군으로부터 선택된 3, 4 또는 5개 이상의 아미노산 위치를 포함하거나 이로 이루어진 기능성 에피토프, 바람직하게는 서열 번호 50의 아미노산 위치 3, 5 및 7, 또는 3, 5, 6 및 7, 또는 3, 5, 7 및 8, 또는 3, 5, 6, 7 및 8로 이루어진(바람직하게는 서열 번호 50의 아미노산 위치 1 및 4는 아님) 기능성 에피토프에 특이적으로 결합하거나, 또는 서열 번호 50의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 군으로부터 선택된 6 또는 7개 이상의 아미노산 위치를 포함하거나 이로 이루어진 기능성 에피토프에 특이적으로 결합하는, 항원 결합 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

항원 결합 단백질이 MHC 단백질과 복합체를 이루는 TMED9-001(서열 번호 51), CAT-001(서열 번호 52), DDX60L-001(서열 번호 53), LRRC70-001(서열 번호 54), PTPLB-001(서열 번호 55), HDAC5-001(서열 번호 56), VPS13B-002(서열 번호 57), ZNF318-001(서열 번호 58), CCDC51-001(서열 번호 59), IFT17-003(서열 번호 60), DIAPH1-004(서열 번호 62), FADS2-001(서열 번호 63), FRYL-003(서열 번호 64), GIMAP8-001(서열 번호 65), HSF1-001(서열 번호 66), KNT-001(서열 번호 67), MAU-001(서열 번호 68), MCM4-001(서열 번호 69), MPPE1-001(서열

번호 71), MY01B-002(서열 번호 72), PRR12-001(서열 번호 73), PTRF-003(서열 번호 74), RASGRP1-001(서열 번호 75), SMARCD1-001(서열 번호 76), TGM2-001(서열 번호 77), VAV1-001(서열 번호 78), VIM-009(서열 번호 317), FARSA-001(서열 번호 306), ALOX15B-003(서열 번호 304), FAM114A2-002(서열 번호 305), GPR56-002(서열 번호 307), IGHD-002(서열 번호 308), NOMAP-3-0972(서열 번호 309), NOMAP-3-1265(서열 번호 310), NOMAP-3-1408(서열 번호 311), NOMAP-3-1587(서열 번호 312), NOMAP-3-1768(서열 번호 313), NOMAP-5-0765(서열 번호 314), PDCD10-004(서열 번호 315), TSN-001(서열 번호 316), ARMC9-002(서열 번호 187), CLI-001(서열 번호 188), COPG1-001(서열 번호 190), COPS7A-001(서열 번호 192), EIF-009(서열 번호 194), EXT2-006(서열 번호 196), LMNA-001(서열 번호 198), PKM-005(서열 번호 200), PSMB3-002(서열 번호 202), RPL-007(서열 번호 204), SPATS2L-003(서열 번호 206), SYNE1-002(서열 번호 208), TGM2-002(서열 번호 210) 및 TPR-004(서열 번호 212)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 10개 이상, 20개 이상의 또는 모든 유사 펩타이드에 유의하게 결합하지 않고, 바람직하게는 항원 결합 단백질이 MHC 단백질과 복합체를 이루는 IFT17-003(서열 번호 60)에 유의하게 결합하지 않는, 항원 결합 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

항원 결합 단백질이 다중특이적이고, 예를 들어 사중특이적, 삼중특이적 또는 이중특이적이고, 바람직하게는 이중특이적이고, 특히 항원 결합 단백질이 이중특이적 TCR, 이중특이적 항체 또는 이중특이적 TCR-항체 분자인, 항원 결합 단백질.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

- 제1 및 제2 폴리펩타이드가 단일 폴리펩타이드 사슬 또는 두 개의 폴리펩타이드 사슬에 포함되고, 바람직하게는 이때 V_A 가 제1 폴리펩타이드 사슬에 포함되고 V_B 가 제2 폴리펩타이드 사슬에 포함되고/되거나;

- 가변 도메인 V_A 가 V_{α} 또는 V_{ν} 도메인이고 가변 도메인 V_B 가 V_{β} 또는 V_{δ} 도메인인,

항원 결합 단백질.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

V_A 가 FR1-a, FR2-a, FR3-a 및 FR4-a로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 골격구조 영역, 바람직하게는 모든 골격구조 영역을 추가로 포함하고, 이때

- FR1-a가 서열 번호 345 또는 서열 번호 346의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 345와 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열로서, 바람직하게는 위치 20에서의 K 또는 N, 더욱 바람직하게는 K, 및/또는 위치 2에서의 L 또는 M, 더욱 바람직하게는 L을 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- FR2-a가 서열 번호 347 또는 서열 번호 348의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 347과 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열로서, 바람직하게는 위치 39에서의 L, I 또는 M, 더욱 바람직하게는 L 또는 I, 위치 47에서의 A 또는 D, 더욱 바람직하게는 A, 위치 44에서의 K 또는 W, 바람직하게는 K, 위치 52에서의 F 또는 A, 바람직하게는 F, 및/또는 위치 55에서의 Y 또는 V, 바람직하게는 Y를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- FR3-a가 서열 번호 349의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 349와 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열로서, 바람직하게는 위치 92에서의 T 또는 K, 더욱 바람직하게는 T, 및/또는 위치 93에서의 D 또는 G, 바람직하게는 D를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- FR4-a가 서열 번호 350의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 350과 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

V_B 가 FR1-b, FR2-b, FR3-b 및 FR4-b로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 골격구조 영역, 바람직하게는 모든 골격구조 영역을 추가로 포함하고, 이때

- FR1-b가 서열 번호 351 또는 서열 번호 352의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 351과 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열로서, 바람직하게는 위치 10에서의 H 또는 N, 더욱 바람직하게는 H, 위치 11에서의 E, L 또는 K, 바람직하게는 E, 및/또는 위치 22에서의 R 또는 H를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- FR2-b가 서열 번호 353의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 353과 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열로서, 바람직하게는 위치 43에서의 R 또는 K, 더욱 바람직하게는 R, 위치 44에서의 E 또는 Q, 바람직하게는 E, 위치 46에서의 M 또는 P, 더욱 바람직하게는 P, 및/또는 위치 48에서의 R 또는 Q, 더욱 바람직하게는 Q를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- FR3-b가 서열 번호 354 또는 서열 번호 355의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 354와 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열로서, 바람직하게는 위치 84에서의 D, A, E, R, K, Q, N 또는 S, 더욱 바람직하게는 D, A, E, Q, N 또는 S, 더욱 바람직하게는 D 또는 A, 더욱 더 바람직하게는 D를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- FR4-b가 서열 번호 356의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 356과 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는,

항원 결합 단백질.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

- V_A 가 서열 번호 132의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 132와 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열로서, 바람직하게는 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 32의 CDRa2 및 서열 번호 33, 서열 번호 34 또는 서열 번호 9의 CDRa3, 및 추가로 위치 20에서의 K 또는 N, 바람직하게는 K, 위치 39에서의 L, M 또는 I, 바람직하게는 L 또는 I, 위치 44에서의 K 또는 W, 바람직하게는 K, 위치 52에서의 F 또는 A, 바람직하게는 F, 위치 55에서의 Y 또는 V, 바람직하게는 Y, 위치 92에서의 T 또는 K, 바람직하게는 T, 및/또는 위치 93에서의 D 또는 G, 바람직하게는 D를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, 특히 V_A 가 서열 번호 132, 서열 번호 129, 서열 번호 137 또는 서열 번호 142의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- V_B 가 서열 번호 134의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 134와 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 아미노산 서열로서, 바람직하게는 서열 번호 10의 CDRb1, 서열 번호 36의 CDRb2, 및 서열 번호 48, 서열 번호 49, 서열 번호 47, 서열 번호 281, 서열 번호 292, 서열 번호 294, 서열 번호 297, 서열 번호 298, 서열 번호 301 또는 서열 번호 283의 CDRb3, 및 추가로 위치 11에서의 E, L 또는 K, 바람직하게는 E, 위치 22에서의 R 또는 H, 위치 44에서의 E 또는 Q, 바람직하게는 E, 위치 46에서의 P 또는 M, 바람직하게는 P, 위치 48에서의 Q 또는 R, 바람직하게는 Q, 및/또는 위치 84에서의 D, A, E, Q, N 또는 S, 바람직하게는 D 또는 A를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, 특히 V_B 가 서열 번호 134, 서열 번호 130, 서열 번호 135, 서열 번호 136, 서열 번호 138, 서열 번호 139, 서열 번호 140, 서열 번호 141, 서열 번호 144, 서열 번호 145, 서열 번호 146, 서열 번호 147 또는 서열 번호 148의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는,

항원 결합 단백질.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 경쇄 가변 도메인(V_L) 및 항체 중쇄 가변 도메인(V_H)을 추가로 포함하고, 이때 바람직하게는 V_L 및 V_H 가 CD2, CD3, 특히 CD3 γ , CD3 δ 및/또는 CD3 ϵ , CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD90, CD94, CD95, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, Fc ϵ RI, TCR α/β 및 TCR γ/δ , HLA-DR 및 4-1BB, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하고/하거나, 효과기 세포, 특히 T 세포 또는 자연 살해 세포에 결합하는, 항원 결합 단백질.

청구항 9

제8항에 있어서,

항원 결합 단백질이 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하고, 이때

제1 폴리펩타이드 사슬이 하기 화학식 Ia로 표시되고:

[화학식 Ia]

$V_1-L_1-D_1-L_2-V_2-L_3-D_2$;

제2 폴리펩타이드 사슬이 하기 화학식 IIa로 표시되고:

[화학식 IIa]

$V_3-L_4-D_3-L_5-V_4-L_6-D_4$;

이때

- V_1 , V_2 , V_3 및 V_4 는 가변 도메인이고, 이때 V_1 내지 V_4 중 하나는 V_A 이고, 하나는 V_B 이고, 하나는 V_L 이고, 하나는 V_H 이고;

- D_1 , D_2 , D_3 및 D_4 는 이량체화 도메인이고 존재하거나 존재하지 않을 수 있고, 이때 D_1 과 D_3 , 및 D_2 와 D_4 는 서로 특이적으로 결합하고 D_1 과 D_3 , 및 D_2 와 D_4 중 하나 이상의 쌍이 존재하고;

- L_1 , L_2 , L_3 , L_4 , L_5 및 L_6 은 링커이고, 이때 L_1 및 L_4 는 존재하고 L_2 , L_3 , L_5 및 L_6 은 존재하거나 존재하지 않을 수 있는,

항원 결합 단백질.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

- 서열 번호 100, 103, 105, 106, 111, 122, 126, 128, 151, 155, 156, 157, 158, 159, 166, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 183, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 285, 291, 295, 299 및 303으로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 폴리펩타이드 사슬, 및

- 서열 번호 101, 102, 104, 107, 110, 119, 121, 131, 133, 143, 152, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 168, 170, 172, 174, 176, 182, 184, 185, 186, 216, 218, 220, 222, 224, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 282, 284, 296 및 300으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 폴리펩타이드 사슬

을 포함하는 항원 결합 단백질.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 서열을 포함하는 단리된 핵산.

청구항 12

제11항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질, 제11항의 핵산, 또는 제12항의 벡터를 포함하고, 바람직하게는 림프구, 바람직하게는 T 림프구 또는 T 림프구 전구세포(progenitor cell), 또는 중국 햄스터 난소(CHO: Chinese Hamster Ovary) 세포 또는 효모 세포와 같은 재조합 발현을 위한 세포인 숙주 세포.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질, 제11항의 핵산, 제12항의 벡터, 또는 제13항의 숙주 세포; 및

약학적으로 허용되는 담체

를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

- a. 숙주 세포를 제공하는 단계,
- b. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 유전자 작제물 (construct)을 제공하는 단계,
- c. 상기 유전자 작제물을 상기 숙주 세포에 도입하는 단계, 및
- d. 상기 숙주 세포에 의해 상기 유전자 작제물을 발현시키는 단계를 포함하고,
- e. 선택적으로 숙주 세포로부터 항원 결합 단백질을 분리 및 정제하는 단계, 및 선택적으로 T 세포에서 항원 결합 단백질을 재구성하는 단계를 추가로 포함하는,

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질의 제조 방법.

청구항 16

의학 분야에서 사용하기 위한, 특히 급성 골수성 백혈병, 유방암, 담관세포 암종, 담낭암, 교모세포종, 간세포 암종, 두경부 편평세포 암종, 흑색종, 무색소성 흑색종, 비호지킨(non-Hodgkin) 림프종, 비소세포 폐암 선암종, 비소세포 폐암, 편평세포 비소세포 폐암, 난소암, 식도암, 신장세포 암종, 소세포 폐암, 방광 암종, 자궁 및 자궁내막암, 골육종, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장 암종 및 활막육종으로 이루어진 암의 군으로부터 선택된 암과 같은 증식성 질환의 진단, 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질, 제11항의 핵산, 제12항의 벡터, 제13항의 숙주 세포, 또는 제14항의 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 PRAME 단백질 유래된 항원에 대한 항원 결합 단백질에 관한 것이다. 본 발명은 특히 종양 발현된 항원 PRAME에 특이적인 항원 결합 단백질을 제공하며, 여기서 종양 항원은 서열 번호 50을 포함하거나 이로 이루어지고 주요 조직적합성 복합체(MHC: major histocompatibility complex) 단백질과 복합체를 이룬다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 특히 상기 PRAME 펩타이드에 특이적으로 결합하는 신규 조작된 T 세포 수용체(TCR: T cell receptor)의 상보성 결정 영역(CDR: complementarity determining region)을 함유한다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 PRAME 발현 암 질환의 진단, 치료 및 예방에 사용하기 위한 것이다. 본 발명의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 핵산, 상기 핵산을 포함하는 벡터, 항원 결합 단백질을 발현하는 재조합 세포 및 본 발명의 항원 결합 단백질을 포함하는 약학적 조성물이 추가로 제공된다.

배경 기술

[0002] PRAME는 "흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(Preferentially Expressed Antigen in Melanoma)"을 지칭하며 고환암 항원으로 알려진 생식선 코딩된 항원 계열에 속한다. 고환암 항원은 면역치료 개입의 표적이다. PRAME는 백혈병과 림프종뿐만 아니라 다수의 고형 종양에서도 발현된다. PRAME-004라고도 불리는 펩타이드 SLLQHLIGL(서열 번호 50)은 전장 PRAME 단백질(서열 번호 328)의 아미노산 425-433에 해당하며, 상기 펩타이드는 MHC 분자, 특히 HLA-A*02와의 복합체로 세포 표면에 제시된다[케슬러(Kessler) 등의 문헌 "J Exp Med. 2001 Jan 1; 193(1): 73-88"]. MHC 분자에 의해 제시된 펩타이드 에피토프는 TCR에 의해 결합될 수 있다.

[0003] 암 치료를 위한 분자 표적화 약물의 개발에 진전이 있었지만, 정상 조직 세포가 아닌 암세포에 고도로 특이적인 분자를 특이적으로 표적으로 삼는 신규 항암제를 개발할 필요성이 당업계에 여전히 남아 있다. PRAME-004 펩타이드는 종양에서 특이적으로 발현되기 때문에 T 세포 기반 면역치료의 표적이다.

[0004] 국제 특허출원 공개공보 WO 제2018/172533호에는 MHC 단백질 복합체와 복합체를 이루는 PRAME-004 펩타이드에

결합하는 TCR R11P3D3을 비롯한 TCR, 및 PRAME를 (과)발현하는 암 질환의 진단, 치료 및 예방에서의 상기 TCR의 용도가 개시되어 있다. 그러나 이러한 TCR은 증가된 친화도로 표적 항원에 결합하도록 CDR 영역에서 조작되지 않았다.

[0005] 천연 TCR은 전형적으로 낮은 친화도($K_D = 300 \mu\text{M}$ 내지 $1 \mu\text{M}$)로 MHC 제시 항원에 결합하므로, $1-10 \mu\text{M}$ 의 범위의 TCR 결합 친화도가 잘 확립되어 있는 바이러스 외래 항원과 달리 $10 \mu\text{M}$ 보다 높은 친화도를 갖는 MHC 제시 암 자가 항원에 대한 결합은 거의 관찰되지 않는다[알렉시크(Aleksic) 등의 문헌 "2012, Eur J Immunol. 2012 Dec; 42(12): 3174-9"]. 이 현상에 대한 일부 설명은 흉선에서 발생하는 T 세포가 자가 펩타이드-MHC 리간드에서 음성적으로 선택되어 이러한 자가 펩타이드-MHC에 대해 너무 높은 친화도를 갖는 T 세포가 제거된다는 것이다(면역관용 유도). 암 자가 항원에 대한 TCR의 이러한 낮은 친화도는 종양 면역 탈출에 대한 하나의 가능한 설명일 수 있다[알렉시크(Aleksic) 등의 문헌 "2012, Eur J Immunol. 2012 Dec; 42(12): 3174-9"]. 따라서 입양 세포 치료법(ACT: adoptive cell therapy)에서 항원 인식 작제물(construct)로 사용하기 위해 암 자가 항원에 더 높은 친화도로 결합하는 TCR 변이체를 고안하는 것이 바람직한 전략으로 보인다. 더욱이, 가용성 단백질로 발현될 수 있는 고친화성 TCR 변이체의 조작은 가용성 치료제에 의해, 즉, 이중특이적 분자를 사용함으로써 암 자가 항원을 표적으로 삼는 데 바람직할 것이다[히크만(Hickman) 등의 문헌 "2016, J Biomol Screen. 2016 Sep; 21(8): 769-85"].

[0006] 그러나, TCR의 친화도를 높이면 부작용 위험도 높아질 수 있다. 위에서 언급한 바와 같이, 자연적으로, 자가 단백질인 종양 관련 항원에 대한 고친화성 TCR은 교차 반응을 통해 정상 조직에 존재하는 자가 펩타이드의 인식을 피하기 위해 흉선 선택에 의해 배제된다. 따라서 단순히 표적 서열에 대한 TCR 친화도를 증가시키는 것은 유사한 암 이외의 특이적 펩타이드에 대한 친화도도 증가시켜 교차 반응성의 위험과 건강한 조직에 대한 원치 않는 세포독성 효과를 증가시킬 가능성이 높다. 이것이 단지 이론적 위험이 아니라는 것이 MAGE-A3를 표적으로 삼는 조작된 TCR에 대해 힘들게 발견되었다. 특히, 이전에 발표된 결과에서는 전임상 연구에서 교차 반응이 예측되지 않았음에도 불구하고, 근육 단백질 티틴(Titin)의 펩타이드와 교차 반응하는 MAGE-A3를 표적으로 삼는 TCR을 발현하도록 조작된 T 세포를 주입한 두 명의 환자에서 치명적인 독성이 나타났다[리네테(Linette GP) 등의 문헌 "Blood 2013; 122: 863-71", 카메론(Cameron BJ) 등의 문헌 "Sci. Transl. Med. 2013; 5: 197-103"]. 이 환자들은 TCR 조작된 T 세포가 심각하고 예측할 수 없는 표적외 및 장기 특이적 독성을 가질 수 있음을 입증하였다.

발명의 내용

[0007] 따라서, 더 높은 친화도로 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질을 개발 및 제공하여 표적 항원성 펩타이드의 발현이 감소된 종양 세포 또는 세포주까지 표적으로 삼을 수 있으면서도, 잠재적인 표적외 펩타이드("유사 펩타이드" 또는 "SimPeps"라고도 함)와의 교차 반응성이 낮거나 감소하여 높은 안전성 프로파일이 유지되어야 하는 충족되지 않은 의학적 요구가 있다. 이러한 항원 결합 단백질은 이상적으로는 우수한 대사적 및/또는 약동학적 프로파일을 가져야 하며, 산업 관행에 적합하게 대규모로 제조되기에 적합해야 한다.

[0008] 따라서, 본 발명자들은 모체 TCR R11P3D3으로부터 유래된 CDR 변이체를 포함하는 PRAME-004 펩타이드에 특이적인 항원 결합 단백질을 조작하였다. 본원에서 제공된 항원 결합 단백질은 펩타이드-MHC 복합체에 대한 증가된 결합 친화도 및 증가된 안정성, 예컨대 발현 및/또는 정제 동안 감소된 응집, 및/또는 증가된 용해도를 갖고, 이는 의학적 용도에 더 적합하게 만든다.

[0009] 더욱이, 본 발명의 항원 결합 단백질, 특히 이중특이적 T 세포 결합 수용체(TCER: T cell engaging cell(등록상표))는 PRAME-004 양성 종양 세포, 예를 들어 세포주 Hs695T 및 U20S 세포에 대해 높은 세포독성을 나타내고, 여기서 최대 유효 농도의 절반(EC_{50} : half maximal effective concentration)은 1 내지 1000pM이다. EC_{50} 은 PRAME-004 음성 종양 세포(예: 세포주 T98G)보다 100배, 바람직하게는 1000배 더 높고, 이는 본 발명의 항원 결합 단백질의 증가된 안전성을 입증한다.

[0010] 더욱이, 본 발명자들은 본 발명의 항원 결합 단백질에 대한 치료학적 생체내 마우스 모델에서 저용량으로 유의미한 종양 성장 억제를 입증하였다.

[0011] 요약하면, 본 발명자들의 놀라운 발견은 특히 당업계에 비해 다음과 같은 장점을 갖는 항원 결합 분자를 제공한다: (i) 높은 종양 선택성을 유지하면서 표적 펩타이드에 대한 친화도를 증가시킴; (ii) 특이성 증가/교차 반응성 감소로 인해 표적외 및 종양외 세포독성을 감소시키고 안전성 프로파일을 전반적으로 개선함, (iii) 안정성

증가; (iv) 대규모 생산에 적합한 향상된 발현 수율 및 용해도; 및 (v) 면역원성 감소.

- [0012] 첫 번째 양태에서, 본 발명은 서열 번호 50의 아미노산 서열 SLLQHLIGL을 포함하거나 이로 이루어지고 주요 조직적합성 복합체(MHC) 단백질과 복합체를 이루는 PRAME 항원성 펩타이드에 특이적으로 결합하고,
- [0013] (a) 상보성 결정 영역(CDR: complementarity determining region) CDRa1, CDRa2 및 CDRa3을 포함하는 가변 도메인 V_A를 포함하는 제1 폴리펩타이드[여기서
- [0014] CDRa1은 아미노산 서열 VKEFQD(서열 번호 16), 또는 서열 번호 16과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0015] CDRa3은 ALYNNLDMR(서열 번호 33) 또는 ALYNNYDMR(서열 번호 34)의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 33 또는 서열 번호 34와 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어짐], 및
- [0016] (b) CDRb1, CDRb2 및 CDRb3을 포함하는 가변 도메인 V_B를 포함하는 제2 폴리펩타이드[여기서
- [0017] CDRb1은 아미노산 서열 SGHNS(서열 번호 10) 또는 서열 번호 10과 1개 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0018] CDRb3은 아미노산 서열 ASSX₁GX₂X₃DX₄QY(서열 번호 327)(여기서 X₁은 P, A 또는 T이고, X₂는 A 또는 S이며, X₃은 T 또는 I이고, X₄는 K 또는 A임), 또는 서열 번호 327과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어짐]를 포함하는 항원 결합 단백질에 관한 것이다.
- [0019] 두 번째 양태에서, 본 발명은 본 발명의 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 서열을 포함하는 단리된 핵산에 관한 것이다.
- [0020] 세 번째 양태에서, 본 발명은 본 발명의 두 번째 양태의 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다.
- [0021] 네 번째 양태에서, 본 발명은 본 발명의 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질, 두 번째 양태의 핵산 또는 세 번째 양태의 벡터를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다.
- [0022] 다섯 번째 양태에서, 본 발명은 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질, 두 번째 양태의 핵산, 세 번째 양태의 벡터, 또는 네 번째 양태의 숙주 세포, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0023] 여섯 번째 양태에서, 본 발명은
- [0024] (a) 숙주 세포를 제공하는 단계,
- [0025] (b) 항원 결합 단백질을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 유전자 작제물을 제공하는 단계,
- [0026] (c) 상기 유전자 작제물을 상기 숙주 세포에 도입하는 단계, 및
- [0027] (d) 상기 숙주 세포에 의해 상기 유전자 작제물을 발현시키는 단계를 포함하는, 본 발명의 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0028] 일곱 번째 양태에서, 본 발명은 의학 분야에서, 특히 증식성 질환의 진단, 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질, 두 번째 양태의 핵산, 세 번째 양태의 벡터, 네 번째 양태의 숙주 세포, 또는 다섯 번째 양태의 약학적 조성물을 제공한다.
- [0029] **정의**
- [0030] "PRAME" 또는 "흑색종에서 우선적으로 발현된 항원"은 흑색종에서 과발현되는 항원으로 처음 확인되었고[Ikeda 등의 문헌 "Immunity. 1997 Feb; 6(2): 199-208"]; CT130, MAPE, OIP-4로도 알려져 있으며, Uniprot 등록 번호 P78395(2019년 1월 11일자로 사용 가능)를 갖는다. 단백질은 레티노산 수용체 신호전달의 저해제로서 작용한다[Epping 등의 문헌 "Cell. 2005 Sep 23; 122(6): 835-47"]. PRAME는 고환암 항원으로 알려진 생식선 코딩된 항원 계열에 속한다. 고환암 항원은 일반적으로 정상적인 성인 조직에서는 발현이 제한되거나 전혀 발현되지 않기 때문에 면역치료 개입을 위한 흥미로운 표적이다. PRAME는 다수의 고�형 중앙뿐만 아니라 백혈병 및 림프종에서도 발현된다[둘란(Doolan) 등의 문헌 "Breast Cancer Res Treat. 2008 May; 109(2): 359-65"; Epping 등의 문헌 "Cancer Res. 2006 Nov 15; 66(22): 10639-42"; 에르콜락(Ercolak) 등의 문

현 "Breast Cancer Res Treat. 2008 May; 109(2): 359-65"; 마츠시타(Matsushita) 등의 문헌 "Leuk Lymphoma. 2003 Mar; 44(3): 439-44"; 미즈하시(Mitsushashi) 등의 문헌 "Int. J Hematol. 2014; 100(1): 88-95"; 프로토-세퀘어(Proto-Sequeire) 등의 문헌 "Leuk Res. 2006 Nov; 30(11): 1333-9"; 스페판스키(Szczepanski) 등의 문헌 "Oral Oncol. 2013 Feb;49(2): 144-51"; 반 바렌(Van Baren) 등의 문헌 "Br J Haematol. 1998 Sep; 102(5): 1376-9"]. 본 발명의 PRAME 표적 치료법은 급성 골수성 백혈병, 유방암, 담관세포 암종, 담낭암, 교모세포종, 간세포 암종, 두경부 편평세포 암종, 흑색종, 무색소성 흑색종, 비호지킨(non-Hodgkin) 림프종, 비소세포 폐암 선암종, 비소세포 폐암, 편평세포 비소세포 폐암, 난소암, 식도암, 신장세포 암종, 소세포 폐암, 방광암종, 자궁 및 자궁내막암, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장 암종, 골육종 및 활막육종, 바람직하게는 유방암, 담관세포 암종, 간세포 암종, 두경부 편평세포 암종, 편평세포 비소세포 폐암, 난소암, 식도암, 신장세포 암종, 소세포 폐암, 방광 암종, 자궁암 및 자궁내막암, 및 활막육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 암의 치료에 특히 적합할 수 있다.

[0031] "PRAME 항원성 펩타이드"는 Uniprot 등록 번호 P78395(2019년 1월 11일자로 사용 가능)하에 이용가능한 서열 번호 328의 아미노산 서열의 전장 PRAME 단백질의 아미노산 425-433에 상응하는 아미노산 서열 SLLQHLIGL(서열 번호 50)을 포함하거나 이로 이루어진다. 아미노산 서열 SLLQHLIGL(서열 번호 50)을 포함하거나 이로 이루어지는 PRAME 유래 펩타이드는 본원에서 PRAME-004로도 지칭된다. PRAME-004 펩타이드는 중앙 관련 또는 중앙 특이적 단백질에서 유래된 펩타이드 에피토프이며 주요 조직적합성 복합체(MHC)의 분자에 의해 세포 표면에 제시된다. 보다 구체적으로, PRAME-004 유래 펩타이드는 HLA-A*02와 복합체로 세포 표면에 제시된다[문헌 "Med. Jan. 1. 2001; 193(1): 73-88"]. 본 발명과 관련하여, 용어 "PRAME 항원성 펩타이드", "PRAME 펩타이드" 또는 "PRAME-004"는 상호교환적으로 사용되고 아미노산 서열 SLLQHLIGL(서열 번호 50)을 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드를 지칭한다. 바람직하게는, PRAME 펩타이드는 아미노산 서열 SLLQHLIGL로 이루어진다. PRAME 펩타이드가 아미노산 서열 SLLQHLIGL 외에 추가의 아미노산을 포함하는 경우, PRAME 펩타이드의 전장이 12개 아미노산을 초과하지 않는 것이 바람직하다.

[0032] 본원에 사용된 용어 "항원" 또는 "표적 항원"은 항원 결합 부위에 의해 결합될 수 있는 분자, 또는 분자 또는 복합체의 일부를 의미하며, 여기서 상기 항원 결합 부위는 예를 들어, 본 발명의 항체, TCR 및/또는 다른 항원 결합 단백질에 존재한다. 본 발명과 관련하여 항원은 서열 번호 50의 아미노산 서열 SLLQHLIGL을 포함하거나 이로 이루어진 PRAME 펩타이드, 보다 구체적으로 HLA 단백질, 예컨대 HLA-A*02과 같은 MHC 단백질과 복합체를 이루는 서열 번호 50의 아미노산 서열 SLLQHLIGL을 포함하거나 이로 이루어진 PRAME 펩타이드이다.

[0033] "도메인"은 일반적으로 서열 상동성에 기초하여 정의되고 종종 특정 구조적 또는 기능적 실체와 관련된 단백질의 임의의 영역일 수 있다.

[0034] 본 발명과 관련하여 용어 "면역글로불린(Ig) 도메인"은 격자무늬(Greek key) 위상 배치를 갖는 2개의 β-시트로 배열된 7-9개의 역평행 β-가닥의 2층 샌드위치로 구성된 단백질 도메인을 지칭한다. Ig 도메인은 아마도 자연적으로 발생하는 단백질에서 가장 자주 사용되는 "구성요소"일 것이다. Ig 도메인을 포함하는 단백질은 예를 들어 항체, T세포 수용체(TCR) 및 세포 접착 분자를 비롯한 면역글로불린 상위계열에 포함된다. Ig 도메인의 예로는 항체와 TCR의 가변 도메인과 불변 도메인이 있다.

[0035] 본 발명과 관련하여 V_α는 TCR α-사슬의 가변 도메인을 지칭한다.

[0036] 본 발명과 관련하여 V_β는 TCR β-사슬의 가변 도메인을 지칭한다.

[0037] 본 발명과 관련하여 V_γ는 TCR γ-사슬의 가변 도메인을 지칭한다.

[0038] 본 발명과 관련하여 V_δ는 TCR δ-사슬의 가변 도메인을 지칭한다.

[0039] 본 발명과 관련하여 V_A는 TCR-유래 CDR, 구체적으로 α-사슬-유래 CDR1a, CDR3a 및 선택적으로 CDR2a를 포함하는 가변 도메인을 지칭한다. CDR을 둘러싸는 서열, 즉 골격구조 서열은 TCR의 가변 도메인, 즉 TCR α-사슬, β-사슬, γ-사슬 또는 δ-사슬의 가변 도메인, 또는 항체의 가변 도메인, 바람직하게는 TCR α-사슬의 가변 도메인으로부터 유래될 수 있다.

[0040] 본 발명과 관련하여 V_B는 TCR-유래 CDR, 구체적으로 β-사슬-유래 CDR1b, CDR3b 및 선택적으로 CDR2b를 포함하는 가변 도메인을 지칭한다. CDR을 둘러싸는 서열, 즉 골격구조 서열은 TCR의 가변 도메인, 즉 TCR α-사슬,

β -사슬, γ -사슬 또는 δ -사슬의 가변 도메인, 또는 항체의 가변 도메인, 바람직하게는 TCR β -사슬의 가변 도메인으로부터 유래될 수 있다.

[0041] 본 발명과 관련하여 V_L 은 항체 경쇄의 가변 도메인을 지칭한다.

[0042] 본 발명과 관련하여 V_H 는 항체 중쇄의 가변 도메인을 지칭한다.

[0043] 본 발명과 관련하여 C_L 은 항체 경쇄의 불변 도메인을 지칭한다.

[0044] 본 발명과 관련하여 C_{H1} , C_{H2} 및 C_{H3} 은 항체 중쇄, 특히 IgG 중쇄의 불변 도메인을 지칭한다.

[0045] 항원 결정기로도 알려진 "에피토프"라는 용어는 면역 체계에 의해 인식되는 항원의 일부이다. 본원에서 사용된 용어 에피토프는 "구조적 에피토프" 및 "기능성 에피토프"라는 용어를 포함한다. "구조적 에피토프"는 항원에 결합할 때 항원 결합 단백질에 포함되는 항원의 아미노산, 예를 들어 펩타이드-MHC 복합체이다. 전형적으로, 항원 결합 단백질의 임의의 아미노산 원자의 5Å 내에 있는 항원의 모든 아미노산이 포함된 것으로 간주된다. 항원의 구조적 에피토프는 X-선 결정학 또는 NMR 분석을 포함하는 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 항체의 구조적 에피토프는 전형적으로 20 내지 30개의 아미노산을 포함한다. TCR의 구조적 에피토프는 전형적으로 20 내지 30개의 아미노산을 포함한다. "기능성 에피토프"는 구조적 에피토프를 형성하는 아미노산의 하위집합이며, 직접적으로 H-결합, 염 가교, 방향족 스택킹(stack) 또는 소수성 상호작용과 같은 비-공유 상호작용을 형성함으로써 또는 항원의 결합 입체형태를 간접적으로 안정화함으로써 본 발명의 항원 결합 단백질 또는 이의 기능성 단편과의 경계면을 형성하는 데 중요한 항원의 아미노산을 포함하고, 예를 들어 돌연변이 스캐닝에 의해 결정된다. 본 발명과 관련하여, 기능성 에피토프는 "결합 모티프(binding motif)"로도 지칭된다. 전형적으로 항체에 의해 결합된 항원의 기능성 에피토프는 4 내지 6개의 아미노산을 포함한다. 전형적으로, 펩타이드-MHC 복합체의 기능성 에피토프는 펩타이드의 2 내지 6개 또는 7개 아미노산과 MHC 분자의 2 내지 7개 아미노산을 포함한다. MHC I 제시된 펩타이드는 전형적으로 8 내지 10개의 아미노산 길이를 갖기 때문에 주어진 각 펩타이드의 아미노산 하위집합만이 펩타이드-MHC 복합체의 기능성 에피토프의 일부이다. 에피토프, 특히 본 발명의 항원 결합 단백질에 의해 결합된 기능성 에피토프는 결합 계면의 형성에 필요한 항원의 아미노산을 포함하거나 이로 구성된다. 본 발명과 관련하여, 기능성 에피토프(즉, 결합 모티프)는 적어도 서열 번호 50의 PRAME-004 항원성 펩타이드의 아미노산 3, 5 및 7을 포함하고, 바람직하게는 아미노산 1 및 4를 포함하지 않는다.

[0046] "주요 조직적합성 복합체"(MHC)는 획득 면역 체계가 척추동물에서 외부 분자를 인식하여 조직적합성을 결정하는 데 필수적인 세포 표면 단백질의 한 세트이다. MHC 분자의 주요 기능은 병원체에서 유래된 항원에 결합하여, 적절한 T 세포가 인식할 수 있도록 이들을 세포 표면에 표시하는 것이다. 인간 MHC는 인간 백혈구 항원(HLA: human leukocyte antigen) 복합체(또는 간단히 HLA)라고도 한다. MHC 유전자 계열은 클래스 I, 클래스 II 및 클래스 III의 세 가지 하위 그룹으로 나뉜다. 펩타이드와 MHC 클래스 I의 복합체는 적절한 T 세포 수용체(TCR: T cell receptor)를 보유하는 CD8 양성 T 세포에 의해 인식되는 반면, 펩타이드와 MHC 클래스 II 분자의 복합체는 적절한 TCR을 보유하는 CD4 양성 헬퍼 T 세포에 의해 인식된다. CD8 및 CD4 의존성 반응 모두 항종양 효과에 공동으로 그리고 상승적으로 기여하기 때문에 종양 관련 항원 및 해당 T 세포 수용체의 식별 및 특성 규명은 백신 및 세포 치료법과 같은 암 면역 치료법의 개발에 중요하다. HLA-A 유전자는 염색체 6번의 단완(short arm)에 위치하고 있으며 HLA-A의 더 큰 α -사슬 구성요소를 인코딩한다. HLA-A α -사슬의 변형은 HLA 기능의 핵심이다. 이러한 변이는 모집단의 유전적 다양성을 촉진한다. 각 HLA는 특정 구조의 펩타이드에 대해 서로 다른 친화도를 갖기 때문에 HLA가 다양할수록 세포 표면에 '제시'되는 항원도 더욱 다양해진다. 본 개시내용과 관련하여 MHC 클래스 I HLA 단백질은 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 단백질, 적합하게는 HLA-A 단백질, 예를 들어 HLA-A*02일 수 있다. MHC 클래스 I 의존성 면역 반응에서 펩타이드는 종양 세포에 의해 발현되는 특정 MHC 클래스 I 분자에 결합할 수 있어야 할 뿐만 아니라 이후 특정 T 세포 수용체(TCR)를 보유하는 T 세포에 의해 인식되어야 한다.

[0047] 본원에서 "MHC 단백질과 복합체를 이루는 항원성 펩타이드"는 MHC 분자에 비공유 결합된 항원성 펩타이드를 지칭한다. 특히, 항원성 펩타이드는 MHC 분자에 의해 형성된 "펩타이드 결합 홈"에 위치한다. MHC 분자와 항원성 펩타이드의 복합체는 본원에서 "펩타이드-MHC 복합체" 또는 "pMHC 복합체"로도 지칭된다. PRAME 항원성 펩타이드의 경우, 복합체는 "PRAME 항원성 펩타이드-MHC 복합체" 또는 "PRAME-004:MHC 복합체"로도 지칭된다.

[0048] "HLA-A*02"는 특정 HLA 대립유전자를 나타내며, 여기서 문자 A는 대립유전자를 나타내고 접두사 "*02 접두사"는

A2 혈청형을 나타낸다.

- [0049] 본원에서 용어 "항원 결합 단백질"은 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 부위를 포함하는 폴리펩타이드를 지칭한다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 TCR-유래 CDR, 특히 TCR-유래 CDRa1, CDRa3 및 선택적으로 CDRa2를 포함하는 가변 도메인 V_A, 및 TCR-유래 CDRb1, CDRb3 및 선택적으로 CDRb2를 포함하는 가변 도메인 V_B를 포함한다. 특정 실시양태에서, 전체 V_A 도메인 및/또는 전체 V_B 도메인은 TCR-유래이고 따라서 V_α 및 V_β 또는 V_γ 및 V_δ 도메인이다. 본 명세서와 관련하여, 항원 결합 단백질이라는 용어는 아래에 정의된 바와 같은 다중 TCR 및 항체 형식을 포함한다. 하나의 예에서, 항원 결합 단백질은 TCR-유래 CDR, 특히 TCR-유래 CDRa1, CDRa3, CDRb1, CDRb3 및 선택적으로 청구범위에 정의된 CDRa2 및 CDRb2를 포함하며, 이는 항체 중쇄 및 경쇄에 그래프트(graft)되었다. 또 다른 예에서, 전체 TCR-유래 V_α 도메인 및/또는 전체 TCR-유래 V_β 도메인이 항체 중쇄 및 경쇄에 그래프트된다. 당업자는 이러한 작제물이 CDR 또는 가변 도메인이 유래되는 TCR의 항원 특이성을 가지지만 항체의 전체 구조를 가지므로 "항체"로 지칭될 수 있는 하이브리드 항원 결합 단백질을 나타낸다는 것을 인식한다. 항원 결합 단백질이라는 용어는 이중특이적 또는 다중특이적 항원 결합 단백질을 추가로 포함한다. 청구범위에 정의된 TCR-유래 CDRa1, CDRa3, CDRb1, CDRb3 및 선택적으로 CDRa2 및 CDRb2를 포함하는 V_A 및 V_B에 더하여, 이러한 이중특이적 또는 다중특이적 항원 결합 단백질은 적어도 하나 이상의 가변 도메인 및 선택적으로 불변 도메인을 추가로 포함하고, 여기서 가변 및/또는 불변 도메인은 항체 또는 TCR로부터 유래될 수 있다. 다시 말하면, 당업자는 항체와 TCR 모두의 요소를 포함하는 이러한 작제물이 하이브리드 형식을 나타내고, 항원 결합 단백질의 조성뿐만 아니라 당업자의 관점 및/또는 초점에 따라 "이중특이적 TCR", "이중특이적 항체" 또는 "이중특이적 TCR-항체 분자"로 지칭될 수 있다는 것을 인식한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 청구범위에 정의된 바와 같은 TCR-유래 CDRa1, CDRa3, CDRb1, CDRb3 및 선택적으로 CDRa2 및 CDRb2를 포함하는 V_A 및 V_B, 및 추가로 직접 또는 간접적으로 V_A 및 V_B에 융합된 추가 도메인을 포함한다. 이러한 항원 결합 단백질은 "TCR 융합 단백질"로 지칭될 수 있다. "TCR 융합 단백질"에 포함된 추가 도메인의 예는 아래에 나열되어 있다. 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 아래에 정의된 이중특이적 TCR-항체 분자, 더욱 바람직하게는 아래에 정의된 이중특이적 T 세포 결합 수용체(TCER(등록상표))이다. 이러한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 2개의 상이한 항원 결합 부위를 포함하고, 예를 들어 이중특이적 항체로부터 공지된 바와 같이 2개의 상이한 항원에 동시에 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0050] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 아미노산 서열 SLLQHLIGL을 포함하거나 이로 이루어지고 주요 조직적합성 복합체(MHC) 단백질과 복합체를 이루는 PRAME 항원성 펩타이드에 특이적으로 결합하며,
- [0051] (a) 상보성 결정 영역(CDR) CDRa1, CDRa2 및 CDRa3을 포함하는 가변 도메인 V_A를 포함하는 제1 폴리펩타이드[여기서
- [0052] CDRa1은 아미노산 서열 VKEFQD(서열 번호 16), 또는 서열 번호 16과 최대 1개, 최대 2개 또는 최대 3개의 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하고,
- [0053] CDRa3은 ALYNNLDMR(서열 번호 33) 또는 ALYNNYDMR(서열 번호 34)의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 33 또는 서열 번호 34와 최대 1개, 최대 2개 또는 최대 3개의 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하며,
- [0054] CDRa2는 아미노산 서열 FGPYGKE(서열 번호 32), 또는 서열 번호 32와 최대 1개, 최대 2개 또는 적어도 3개의 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함함], 및
- [0055] (b) CDRb1, CDRb2 및 CDRb3을 포함하는 가변 도메인 V_B를 포함하는 제2 폴리펩타이드[여기서
- [0056] CDRb1은 아미노산 서열 SGHNS(서열 번호 10) 또는 서열 번호 10과 최대 1개 또는 최대 2개의 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하고,
- [0057] CDRb3은 아미노산 서열 ASSX₁GX₂X₃DX₄QY(서열 번호 327)(여기서 X₁은 P, A 또는 T이고, X₂는 A 또는 S이며, X₃은 T 또는 I이고, X₄는 K 또는 A임), 또는 서열 번호 327과 최대 1개, 최대 2개 또는 최대 3개의 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하며,
- [0058] CDRb2는 아미노산 서열 FQNTAV(서열 번호 36) 또는 서열 번호 36과 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개,

최대 5개 또는 최대 6개의 아미노산 치환에 의해 상이한 CDRb2 아미노산 서열을 포함함]를 포함한다.

- [0059] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 다음을 포함한다:
- [0060] 서열 번호 16을 포함하는 CDRa1,
- [0061] 서열 번호 32를 포함하는 CDRa2,
- [0062] 서열 번호 33을 포함하는 CDRa3,
- [0063] 서열 번호 10을 포함하는 CDRb1,
- [0064] 서열 번호 36을 포함하는 CDRb2, 및
- [0065] 서열 번호 327을 포함하는 CDRb3.
- [0066] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 다음을 포함한다:
- [0067] 서열 번호 16을 포함하는 CDRa1,
- [0068] 서열 번호 32를 포함하는 CDRa2,
- [0069] 서열 번호 34를 포함하는 CDRa3,
- [0070] 서열 번호 10을 포함하는 CDRb1,
- [0071] 서열 번호 36을 포함하는 CDRb2, 및
- [0072] 서열 번호 327을 포함하는 CDRb3.
- [0073] 한 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다.
- [0074] 본원에서 "적어도 하나"는 지정된 대상 중 하나 이상, 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 이상을 지칭한다. 예를 들어, 본원에서 적어도 하나의 결합 부위는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 이상의 결합 부위를 지칭한다.
- [0075] 본 발명과 관련하여 용어 "이중특이적"은 2개의 다른 항원에 대해 적어도 2개의 원자가 및 결합 특이성을 갖고 따라서 적어도 2개의 항원 결합 부위를 포함하는 항원 결합 단백질을 지칭한다. "원자가"라는 용어는 항원 결합 단백질의 결합 부위의 수를 지칭하고, 예를 들어 2가 항원 결합 단백질은 2개의 결합 부위를 갖는 항원 결합 단백질을 말한다. 결합 부위는 동일하거나 서로 다른 표적에 결합할 수 있고, 즉 2가 항원 결합 단백질은 단일 특이적(즉, 하나의 표적에 결합함)이거나 이중특이적(즉, 2개의 다른 표적에 결합함)일 수 있다. 본 발명의 항원 결합 분자는 TCR-유래 CDR을 포함하는 적어도 하나의 항원 결합 부위를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 분자는 적어도 하나의 TCR-유래 항원 결합 부위를 포함한다.
- [0076] 본 명세서에 사용된 용어 "TCR"은 기존/천연 TCR 및 조작된 TCR, 특히 기능성 TCR 단편, 단일 사슬 TCR 및 이중 특이적 또는 다중특이적 TCR을 포함하는 것을 의미한다.
- [0077] "천연 TCR"은 자연으로부터 단리될 수 있는 야생형 TCR을 지칭한다. 천연 TCR과 동일한 유형의 도메인 및 도메인 배열을 가지며 TCR 유래 CDR 및 골격구조 영역을 포함하는 TCR은 "기존 TCR"이라고도 할 수 있다. 천연/기존 TCR은 신호전달 매개에 관여하는 CD3 복합체의 불변 단백질과 연관된 면역글로불린 상위계열의 이중이량체성 세포 표면 단백질이다. 천연 이중이량체 TCR은 구조적으로 유사하지만 서로 별개의 위치 및 아마도 기능을 갖는 $\alpha\beta$ 및 $\gamma\delta$ 형태로 존재한다. 천연 이중이량체 $\alpha\beta$ TCR 및 $\gamma\delta$ TCR의 세포외 부분은 2개의 폴리펩타이드를 함유하며, 각각은 막 근위 불변 도메인(불변 영역이라고도 함)과 막 원위 가변 도메인(가변 영역이라고도 함)을 갖는다. 본 발명과 관련하여, 이러한 TCR은 전장 TCR로도 지칭된다. 천연 $\alpha\beta$ 이중이량체 TCR에는 α -사슬과 β -사슬이 있다. α -사슬은 가변(V), 연결(J) 및 불변(C) 영역을 포함하고, β -사슬은 V, J 및 C 영역을 포함하며 일반적으로 가변 영역과 연결 영역 사이에 짧은 다양성(D) 영역을 포함하지만, 이 다양성 영역은 종종 연결 영역의 일부로 간주된다. TCR α -사슬과 β -사슬의 불변 영역은 각각 TRAC 및 TRBC로 지칭된다[레프랑크(Lefranc)의 문헌 "(2001), Curr Protoc Immunol Appendix 1: Appendix 10"]. 본 발명과 관련하여, TCR α - 및 β -사슬(TRAC 및 TRBC)의 불변 영역에는 막관통(TM: transmembrane) 영역이 포함된다. 불변 영역과 가변 영역(또는 도메인) 각각은 사슬 내 이황화 결합을 포함한다. 가변 도메인은 항체의 상보성 결정 영역(CDR)과 유사한 고도의 다형태성 루프를 포함한다.
- [0078] 각 TCR 가변 도메인은 골격구조 서열에 함유된 3개의 "TCR 상보성 결정 영역"(CDR)을 포함하며, 그 중 하나는

CDR3으로 명명된 추가변 영역이다. 본 발명과 관련하여, CDRa1, CDRa2 및 CDRa3은 α -사슬 CDR을 나타내고, CDRb1, CDRb2 및 CDRb3은 β -사슬 CDR을 나타낸다. 여러 유형의 α -사슬 가변 도메인과 여러 유형의 β -사슬 가변 도메인이 이들의 골격구조, CDR1 및 CDR2 서열에 의해, 그리고 부분적으로 정의된 CDR3 서열에 의해 구별된다. α -사슬 가변 도메인 유형은 IMGT 명명법에서 고유한 TRAV 번호로 지칭되고, β -사슬 가변 도메인 유형은 IMGT 명명법에서 고유한 TRBV 번호로 지칭된다[폴크(Folch) 및 레프랑크(Lefranc)의 문헌 "(2000), Exp Clin Immunogenet 17(1): 42-54"; 스카비너(Scaviner) 및 레프랑크(Lefranc)의 문헌 "(2000), Exp Clin Immunogenet 17(2): 83-96"; 레프랑크(Lefranc) 및 레프랑크(Lefranc)의 문헌 "(2001), 'T cell Receptor Factsbook', Academic Press"]. 항체 및 TCR 유전자에 대한 추가 정보는 국제 면역유전학 정보 시스템 (ImMunoGeneTics information system)(등록상표), 레프랑크(Lefranc M-P) 등의 문헌[Nucleic Acids Res. 2015 Jan; 43(Database issue): D413-22]; 및 <http://www.imgt.org/>에서 찾을 수 있다. TCR에서 CDR1 및 CDR3 아미노산 잔기는 항원성 펩타이드와 접촉하는 반면, CDR2 아미노산 잔기는 주로 HLA 분자와 접촉한다[스타딘스키(Stadinski) 등의 문헌 "J Immunol. 2014 June 15; 192(12): 6071-6082"; 콜(Cole) 등의 문헌 "J Biol Chem. 2014 Jan 10; 289(2): 628-38"]. 따라서 TCR의 항원 특이성은 CDR3 및 CDR1 서열에 의해 정의된다. CDR2 서열은 항원 특이성의 결정에 필요하지 않지만, 펩타이드:MHC 복합체에 대한 TCR의 전반적인 친화도에서 역할을 할 수 있다.

[0079] "TCR 골격구조 영역"(FR)은 CDR 사이에 삽입된 아미노산 서열, 즉 다양한 TCR 사이에 어느 정도 보존되는 가변 도메인의 부분을 지칭한다. α -, β -, γ , 및 δ -사슬 가변 도메인은 각각 4개의 FR을 가지며, 여기서는 FR1-a, FR2-a, FR3-a, FR4-a(α - 또는 γ -사슬의 경우) 및 FR1-b, FR2-b, FR3-b, FR4-b(β -사슬 또는 δ -사슬의 경우)로 각각 지정된다. 따라서, α -사슬 또는 γ -사슬 가변 도메인은 (FR1-a)-(CDRa1)-(FR2-a)-(CDRa2)-(FR3-a)-(CDRa3)-(FR4-a)로, β -사슬 또는 δ -사슬 가변 도메인은 (FR1-b)-(CDRb1)-(FR2-b)-(CDRb2)-(FR3-b)-(CDRb3)-(FR4-b)로 기재될 수 있다. 본 발명과 관련하여, α -, β -, γ , 및 δ -사슬 가변 도메인의 CDR/FR 서열은 IMGT 정의에 기초하여 결정된다[레프랑크(Lefranc) 등의 문헌 "Dev. Comp. Immunol., 2003, 27(1): 55-77", www.imgt.org]. 따라서, TCR 또는 TCR 유래 도메인과 관련된 경우 CDR/FR 아미노산 위치는 상기 IMGT 정의에 따라 표시된다. 바람직하게는, 가변 도메인 V α 의 CDR/FR 아미노산 위치의 IMGT 위치는 TRAV24*01의 IMGT 넘버링과 유사하게 제공되고/되거나, 가변 도메인 V β 의 CDR/FR 아미노산 위치의 IMGT 위치는 TRBV12-3*01의 IMGT 넘버링과 유사하게 제공된다.

[0080] 본 발명과 관련하여 용어 " α/β TCR/CD3 복합체"는 T 세포의 표면에 존재하는 T 세포 수용체 복합체를 지칭한다. 대부분의 T 세포는 MHC에 의해 제시된 항원성 펩타이드의 복합체 표면에 전형적으로 결합하는 이항화 결합된 α 및 β 사슬로 구성된 α/β TCR을 발현한다. TCR은 그 자체로는 신호를 보내지 않지만, T 세포 공동 수용체로 지정되고 세포내 신호전달 모티프를 포함하는 단백질 복합체인 CD3과 구성적으로 연결되어 있다[비른바움(Birnbaum) 등의 문헌 "PNAS vol. 11, no. 49; 17576-17581, 2014"]. α/β TCR은, 집합적으로 α/β TCR/CD3 복합체를 형성하는 CD3 ϵ γ , CD3 ϵ δ 및 CD ζ 3 이량체를 포함하는 보존된 다중-서브유닛 신호전달 장치에 비공유적으로 커플링된다.

[0081] "CD3"은 단백질 복합체이며 4개의 서로 다른 사슬로 구성된다. 포유동물의 경우 복합체에는 CD3 γ 사슬, CD3 δ 사슬 및 두 개의 CD3 ϵ 사슬이 포함되어 있다. 이 사슬은 TCR 및 ζ 사슬과 연결하여 T 림프구에서 활성화 신호를 생성한다.

[0082] 조작된 TCR(및 본 발명과 관련하여 사용되는 용어 "TCR")에는 특히 기능성 TCR 단편, 안정성 성숙 TCR, 친화도 성숙 TCR, 단일 사슬 TCR, 키메라, 인간화, 이중특이적 및 다중특이적 TCR이 포함된다. "기능성 TCR 단편"에는 (a) 이들이 유래된 TCR이 표적 항원에 결합하는 능력을 보유하는 천연 또는 기존 TCR의 단편, 및 (b) TCR 유래 CDR 서열, 특히 CDR1, CDR3 및 선택적으로 CDR2 서열을 포함하는 재조합/조작된 항원 결합 단백질이 포함된다. 표적 항원에 대한 결합이 이들 CDR 서열에 의해 정의되기 때문에, 이를 포함하는 항원 결합 단백질은 CDR이 유래된 TCR의 표적 항원에 결합하는 능력을 유지한다. 당업자는 CDR이 골격구조 영역(FR)과 함께 산재되어야 하지만, 이들의 특정 아미노산 서열은 표적 항원 특이성에 중요하지 않다는 것을 인식한다. 따라서 TCR-유래 CDR 및 항체-유래 FR을 포함하는 가변 도메인은 "기능성 TCR 단편"으로 간주될 수 있다. 기능성 TCR 단편의 추가 예에는 V α , V β , V δ , V γ 와 같은 단일 가변 도메인, 또는 "V α -C α " 또는 "V β -C β " 또는 이의 일부와 같은 α , β , δ , γ 사슬의 단편이 포함된다. 이러한 단편은 또한 상응하는 힌지 영역을 추가로 포함할 수도 있다. 본원에서 사용된 "단일 사슬 TCR(scTCR)"은 TCR의 가변 도메인이 단일 폴리펩타이드에 위치하는 TCR을 나타낸다. 전형적으로, scTCR의 가변 도메인은 링커에 의해 분리되며, 여기서 상기 링커는 전형적으로 10 내지 30개의 아미노산

노산, 예컨대 25개의 아미노산을 포함한다.

- [0083] 본 명세서에서 "키메라 TCR"은 TCR 사슬이 여러 종의 서열을 포함하는 TCR을 지칭한다. 바람직하게는, 본 발명과 관련하여 TCR은 α -사슬의 인간 가변 영역을 포함하는 α -사슬, 및 예를 들어 뮤린 TCR α -사슬의 뮤린 불변 영역을 포함할 수 있다. "이중특이적 TCR"에는 아래에 정의된 이중특이적 TCR-항체 분자, 특히 scTCR-F_{ab} 또는 T 세포 결합 수용체(TCER(등록상표))가 포함된다.
- [0084] 본원에 사용된 용어 "항체"는 기준/천연 항체 및 조작된 항체, 특히 기능성 항체 단편, 단일 사슬 항체, 단일 도메인 항체, 이중특이적 또는 다중특이적 항체를 포함하는 것을 의미한다.
- [0085] "천연 항체"는 자연으로부터 단리될 수 있는 야생형 항체를 의미한다. 천연 항체와 동일한 유형의 도메인 및 도메인 배열을 갖고, 항체 유래 CDR 및 FR 서열을 포함하는 항체를 "기준 항체"라고도 지칭할 수 있다. 천연/기준 항체에서는 두 개의 중쇄가 이황화 결합으로 서로 연결되고, 각 중쇄는 이황화 결합으로 경쇄에 연결된다. 경쇄에는 람다(λ)와 카파(κ)의 두 가지 유형이 있다. 항체 분자의 기능적 활성을 결정하는 5가지 주요 중쇄 부류(또는 아이소타입)가 있다: IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE. 각 사슬에는 고유한 도메인(영역이라고도 함)이 포함되어 있다. 경쇄는 가변 도메인(V_L)과 불변 도메인(C_L)이라는 두 개의 도메인을 포함한다. 중쇄는 항체 아이소타입에 따라 4개 또는 5개의 도메인을 포함한다; 하나의 가변 도메인(V_H) 및 3개 또는 4개의 불변 도메인(C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}, 및 선택적으로 C_{H4}, 집합적으로 C_H로 지칭됨). 경쇄(V_L)와 중쇄(V_H)의 가변 도메인은 항원에 대한 결합 인식과 특이성을 결정한다. 경쇄(C_L)와 중쇄(C_H)의 불변 도메인은 항체 사슬 결합, 분비, 태반을 통한 이동성, 보체 결합 및 Fc 수용체(FcR)에 대한 결합과 같은 중요한 생물학적 특성을 부여한다.
- [0086] 항체의 특이성은 항체 결합 부위와 항원 결정기 사이의 구조적 상보성에 있다. 항체 결합 부위는 주로 "항체 상보성 결정 영역(CDR)" 또는 초가변 영역으로부터 유래된 잔기로 구성된다. 때때로 초가변이 아닌 영역 또는 골격구조 영역(FR)의 잔기가 전체 도메인 구조에 영향을 미치므로 결합 부위도 영향을 받는다. CDR은 천연 항체 결합 부위의 자연적 Fv 영역의 결합 친화도 및 특이성을 함께 정의하는 아미노산 서열을 지칭한다. 항체의 경쇄와 중쇄는 각각 CDR1-L, CDR2-L, CDR3-L 및 CDR1-H, CDR2-H, CDR3-H로 지정된 3개의 CDR을 갖는다. 따라서 항체 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 V 영역 각각으로부터의 CDR 세트를 포함하는 6개의 CDR을 포함한다. "항체 골격구조 영역"(FR)은 CDR 사이에 삽입된 아미노산 서열, 즉 단일 종의 여러 항체 사이에서 상대적으로 보존되는 항체 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 부분을 지칭한다. 항체의 경쇄와 중쇄는 각각 FR1-L, FR2-L, FR3-L, FR4-L 및 FR1-H, FR2-H, FR3-H, FR4-H로 지정된 4개의 FR을 갖는다. 따라서, 경쇄 가변 도메인은 (FR1-L)-(CDR1-L)-(FR2-L)-(CDR2-L)-(FR3-L)-(CDR3-L)-(FR4-L)로서 기술되고 중쇄 가변 도메인은 (FR1-H)-(CDR1-H)-(FR2-H)-(CDR2-H)-(FR3-H)-(CDR3-H)-(FR4-H)로 기술될 수 있다. 본원에 사용된 "인간 골격구조 영역"은 자연 발생 인간 항체의 골격구조 영역과 실질적으로 동일한(약 85% 이상, 특히 90%, 95%, 97%, 99% 또는 100%) 골격구조 영역이다. 본 발명과 관련하여, 항체 경쇄 또는 중쇄 가변 도메인에서 CDR/FR 정의는 IMGT 정의에 기초하여 결정된다[레프랑크(Lefranc) 등의 문헌 "Dev. Comp. Immunol.", 2003, 27(1): 55-77"; www.imgt.org]. 따라서, 주어진 가변 사슬의 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열과 FR1, FR2, FR3 및 FR4의 아미노산 서열은 상기 IMGT 정의에 따라 표시된다.
- [0087] 조작된 항체 형식에는 기능성 항체 단편, 단일 사슬 항체, 단일 도메인 항체, 및 키메라, 인간화, 이중특이적 또는 다중특이적 항체가 포함된다. 조작된 항체 형식은 가능하게는 추가의 3, 2 또는 1개의 N 및/또는 C 말단 골격구조 잔기를 포함하는 TCR-유래 CDR, 또는 전체 TCR-유래 가변 도메인이 항체 중쇄 또는 경쇄에 그래프트되는 작제물을 추가로 포함한다. 보다 구체적으로, CDRa1, CDRa3 및 선택적으로 CDRa2는 가변 중쇄 아미노산 서열에 그래프트될 수 있고 CDRb1, CDRb3 및 선택적으로 CDRb2는 가변 경쇄 아미노산 서열에 그래프트될 수 있거나 그 반대일 수 있다. 또 다른 예로서, 항체의 경쇄 가변 도메인은 TCR의 α -사슬 가변 도메인으로 대체될 수 있고 중쇄 가변 도메인은 TCR의 β -사슬 가변 도메인으로 대체될 수 있거나 그 반대일 수 있다. "기능성 항체 단편"은 표적 항원, 특히 전장 항체의 항원 결합 영역 또는 가변 영역에 결합하는 능력을 보유하는 전장 항체의 일부를 지칭한다. 기능성 항체 단편의 예에는 Fv, Fab, F(ab')₂, Fab', dsFv, (dsFv)₂, scFv, sc(Fv)₂ 및 디아바디(diabody)가 포함된다. 기능성 항체 단편은 또한 중쇄 항체와 같은 단일 도메인 항체일 수도 있다. 용어 "Fab"는 IgG를 프로테아제, 예를 들어 파파인으로 처리하여 수득된 단편 중 H 사슬의 N 말단 측의 약 절반 및 L 사슬 전체가 이황화 결합을 통해 함께 결합되어 있는, 약 50,000 달톤의 분자량과 항원 결합 활성을 갖는 항체 단편을 나타낸다. Fv 단편은 항체의 Fab 단편의 N 말단 부분으로, 하나의 경쇄와 하나의 중쇄의 가변 부분으로 이루어진다.

- [0088] 본원에 사용되는 경우 항원 결합 단백질의 "형식"은 도메인, 특히 가변 및 선택적으로 불변 도메인의 정의된 공간 배열을 지정한다. 이러한 항원 결합 단백질 형식의 중요한 특징은 폴리펩타이드 사슬(단일 사슬, 이중 사슬 또는 다중 사슬)의 수, 다양한 도메인을 연결하는 링커의 유형 및 길이, 가변 도메인의 수(따라서 원자의 수), 다양한 가변 도메인의 수(따라서 다양한 항원에 대한 특이성의 수, 예를 들어 이중특이적, 다중특이적) 및 가변 도메인의 서열과 배향(예: 교차, 평행)이다.
- [0089] 다수의 다양한 이중특이적 및 다중특이적 형식은 항체와 관련하여 당업계에 기재되어 있으며, 당업자가 이해하는 바와 같이, 이러한 이중특이적 및 다중특이적 형식은 이러한 형식으로 항체 도메인을 본 발명과 관련하여 기재된 가변 도메인으로 대체함으로써 본 발명과 관련하여 사용될 수 있다. 이러한 형식에는 디아바디, 교차 이중 가변 도메인(CODV: cross-over dual variable domain) 및 이중 가변 도메인(DVD: dual variable domain) 단백질이 포함된다. 다양한 이중특이적 항체 형식 및 이를 생산하는 방법의 개요는 예를 들어 브링크만(Brinkmann U.) 및 콘터만(Kontermann E.E.)의 문헌[MAbs. 2017 Feb-Mar; 9(2): 182-212]에 기재되어 있다. DVD 형식은 예를 들어 다음 과학 논문에 기재되어 있다[우(Wu C) 등의 문헌 "Nat Biotechnol 2007; 25:1290-7; PMID:17934452"; 우(Wu C.) 등의 문헌 "MAbs 2009; 1: 339-47"; 라시(Lacy SE) 등의 문헌 "MAbs 2015, 7: 605-19, PMID: 25764208", 크레이그(Craig RB) 등의 문헌 "PLoS One 2012, 7: e46778, PMID:23056448", 피시온(Piccione EC) 등의 문헌 "MAbs 2015"]. CODV는 예를 들어 오누오하(Onuoha SC) 등의 문헌[Arthritis Rheumatol. 2015 Oct; 67(10): 2661-72] 또는 예를 들어 국제 특허출원 공개공보 WO 제2012/135345호, WO 제2016/116626호에 기재되어 있다. 디아바디는 예를 들어 홀리거(Holliger P) 등의 문헌[Protein Eng 1996; 9:299-305; PMID:8736497]; 아트웰(Atwell JL) 등의 문헌[Mol Immunol 1996; 33:1301-12; PMID:9171890]; 콘터만(Kontermann RE)의 문헌[Nat Biotechnol 1997; 15:629-31; PMID:9219263]; 콘터만(Kontermann RE) 등의 문헌[Immunotechnology 1997; 3:137-44; PMID:9237098]; 콘클로비우스(Cochlovius B) 등의 문헌[Cancer Res 2000; 60:4336-41; PMID:10969772]; 및 데나르도(DeNardo DG) 등의 문헌[Cancer Biother Radiopharm 2001; 16:525-35; PMID:11789029]에 기재되어 있다.
- [0090] "디아바디"는 각각 동일하거나 서로 다른 항체로부터의 2개의 가변 도메인을 포함하는 2개의 사슬로 구성된 2가 분자를 지칭한다. 항체가 서로 다른 경우, 전형적으로 한 항체(V_{LX} 및 V_{HX} 를 포함하는 항체 X)의 가변 도메인은 2개의 서로 다른 폴리펩타이드 사슬에 위치하고 나머지 항체(V_{LY} 및 V_{HY} 를 포함하는 항체 Y)의 가변 도메인도 두 개의 서로 다른 폴리펩타이드 사슬에 위치한다. 도메인은 머리에서 꼬리 방향으로 이량체화된다. 두 사슬은 V_{HX} - L_{Db1} - V_{LY} 및 V_{HY} - L_{Db2} - V_{LX} 또는 V_{LX} - L_{Db1} - V_{HY} 및 V_{LY} - L_{Db2} - V_{HX} 또는 V_{HX} - L_{Db1} - V_{HY} 및 V_{LY} - L_{Db2} - V_{LX} 또는 V_{LX} - L_{Db1} - V_{LY} 및 V_{HY} - L_{Db2} - V_{HX} 의 임체배열을 을 가질 수 있다. 도메인이 머리에서 꼬리까지 이량체화되도록 하기 위해 두 사슬은 가변 도메인을 분리하고 동일하거나 다를 수 있는 링커, 즉 L_{Db1} 및 L_{Db2} 를 포함한다. 링커는 바람직하게는 짧은 링커이다. 짧은 링커는 전형적으로 2 내지 12, 3 내지 13개, 예를 들어 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개의 아미노산 길이, 예를 들어 4, 5개의 길이[브링크만(Brinkmann U.) 및 콘터만(Kontermann E.E.)의 문헌 "MAbs. 2017 Feb -Mar; 9(2): 182-212"] 또는 8개의 아미노산 길이이고, 예를 들어 서열 번호 290의 'GGGS', 서열 번호 286의 'GGGGS' 또는 서열 번호 214의 'GGSGGGG'이다.
- [0091] "이중 가변 도메인 번역글로블린(DVD-Ig(상표명))" 형식에서, 단일클론 항체 Y(도메인 V_{LY} 및 V_{HY})의 표적 결합 가변 도메인은 전형적으로 기존 항체 X(도메인 V_{LX} 및 V_{HX} 를 포함함)에 융합되고, 여기서 기존 항체 X의 경쇄는 따라서 추가적인 경쇄 가변 도메인(V_{LY})을 포함하고, 기존 항체 X의 중쇄는 추가적인 중쇄 가변 도메인(V_{HY})을 포함한다. 당업계에 기재된 DVD-Ig(상표명)는 전형적으로 두 개의 폴리펩타이드 사슬, 즉 V_{HY} - L_1 - V_{HX} - L_2 - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} 을 포함하는 하나의 중쇄와 V_{LY} - L_3 - V_{LX} - L_4 - C_L 을 포함하는 하나의 경쇄, 또는 V_{HX} - L_1 - V_{HY} - L_2 - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} 을 포함하는 하나의 중쇄와 V_{LX} - L_3 - V_{LY} - L_4 - C_L 을 포함하는 하나의 경쇄로 구성된다. 따라서 도메인 V_{HY}/V_{LY} 및 V_{HX}/V_{LX} 는 평행하게 쌍을 이룬다. 연결 링커 L_1 및 L_3 은 바람직하게는 5 내지 20개 아미노산, 예컨대 5 내지 15개 아미노산이고/이거나 연결 링커 L_1 및 L_4 는 존재하거나 존재하지 않을 수 있다.
- [0092] 당업계에 기재된 "교차 이중 가변 도메인"(CODV) 형식은 가변 도메인의 교차 쌍을 허용하는 방식으로 항체 X의 가변 도메인(V_{LX} 및 V_{HX})이 항체 Y의 가변 도메인(V_{LY} 및 V_{HY})에 연결되는 형식을 나타낸다.
- [0093] 본 발명과 관련하여 CODV-Ig 형식에서 폴리펩타이드 사슬은 예를 들어 V_{HX} - L_1 - V_{HY} - L_2 - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} 및 V_{LY} - L_3 - V_{LX} - L_4 -

C_L , 또는 $V_{HY}-L_1-V_{HX}-L_2-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$ 및 $V_{LX}-L_3-V_{LY}-L_4-C_L$ 또는 $V_{HX}-L_3-V_{HY}-L_4-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$ 및 $V_{LY}-L_1-V_{LX}-L_2-C_L$, 또는 $V_{HY}-L_3-V_{HX}-L_4-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$ 및 $V_{LX}-L_1-V_{LY}-L_2-C_L$ 배열을 갖는다. 모두 글리신 링커 또는 세린-글리신 링커일 수도 있는 연결 링커 L_1 내지 L_4 는 전형적으로 길이가 다르다. 크로스오버 쌍을 허용하기 위해 하나의 사슬(중쇄 또는 경쇄)은 전형적으로 다른 사슬보다 긴 링커를 포함한다. 예를 들어, 위에 나열된 CODV 입체배열에서, L_1 은 길이가 3 내지 12개의 아미노산 잔기이고, L_2 는 길이가 3 내지 14개의 아미노산 잔기이고, L_3 는 길이가 1 내지 8개의 아미노산 잔기이고, L_4 는 길이가 1 내지 3개의 아미노산이거나, 또는 L_1 은 길이가 5 내지 10개의 아미노산 잔기이고, L_2 는 길이가 5 내지 8개의 아미노산 잔기이고, L_3 은 길이가 1 내지 5개의 아미노산 잔기이고, L_4 는 길이가 1 내지 2개의 아미노산 잔기이거나, 또는 L_1 은 길이가 7개의 아미노산 잔기이고, L_2 는 길이가 5개의 아미노산 잔기이고, L_3 은 길이가 1개의 아미노산 잔기이고, L_4 는 길이가 2개의 아미노산 잔기이다.

[0094] "인간화 항체"라는 용어는 완전히 또는 부분적으로 비인간 기원이고, 인간의 면역 반응 방지하거나 최소화하기 위해 특히 중쇄 및 경쇄의 골격구조 영역에서 특정 아미노산을 대체함으로써 변형된 항체를 지칭한다. 인간화 항체의 불변 도메인은 주로 인간 C_H 및 C_L 도메인이다. 항체 서열의 인간화를 위한 수많은 방법이 당업계에 공지되어 있고; 예를 들어 알마그로(Almagro) 및 프란손(Fransson)의 문헌[(2008) Front Biosci. 13: 1619-16330]을 참조한다.

[0095] 당업자가 이해하는 바와 같이, 항체의 구조, 특히 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 구조는 TCR α -, β -, γ -, 또는 δ -사슬 가변 도메인의 구조와 유사하여, 본 발명과 관련하여 정의된 바와 같은 CDR이 기존 항체, 이중특이적 항체, 또는 다중특이적 항체를 비롯한 항체로 그래프트되는 것을 용이하게 한다.

[0096] 본 발명의 항체, TCR 또는 항원 결합 단백질의 CDR의 아미노산 서열을 알면, 당업자는 TCR 골격구조 영역 또는 항체 골격구조 영역과 같은 골격구조 영역을 쉽게 결정할 수 있다. CDR이 표시되지 않는 경우, 당업자는 먼저 TCR에 대한 IMGT 정의 또는 항체에 대한 IMGT 정의에 기초하여 CDR 아미노산 서열을 결정한 다음 골격구조 영역의 아미노산 서열을 결정할 수 있다.

[0097] 이중특이적 TCR 항체 형식

[0098] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 이중특이적 분자, 특히 이중특이적 TCR-항체 분자, 즉 적어도 2개의 항원 결합 부위를 포함하는 항원 결합 단백질이며, 여기서 하나는 항체로부터 유래되고 다른 하나는 TCR로부터 유래되거나 적어도 TCR-유래 CDR, 특히 CDR1a, CDR3a, CDR1b, CDR3b 및 선택적으로 CDR2a 및 CDR2b를 포함한다. 항체로부터 유래된 항원 결합 부위는 가변 도메인 V_L 및 V_H 를 포함한다.

[0099] 이러한 이중특이적 TCR-항체 분자에서 가변 도메인은 예를 들어 위에서 논의한 다양한 이중특이적 항체 형식에 대해 설명한 바와 같이 배열될 수 있다. 이러한 이중특이적 항체를 생산하는 기술은 또한 상기 인용된 선행 기술에 개시되어 있으며, 따라서 당업자는 본원에 개시된 형식으로 본 발명의 항원 결합 단백질을 생성하고 생산하기 위해 본원에 정의된 바와 같은 CDR 또는 가변 도메인을 쉽게 사용할 수 있다. 또한, 예를 들어 각 사슬에서 가변 도메인이 이량체화를 매개하는 불변 도메인에 의해 분리되어 최종 분자에서 두 개의 항원 결합 부위가 이량체화된 불변 도메인의 양쪽에 위치하는 형식과 같은 추가의 형식도 가능하다. 당업자는 원하는 입체형태로 폴딩(folding)되는 것을 보장하기 위해 적합한 링커를 선택할 수 있다.

[0100] 가장 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 TCR 항원 결합 부위 및 항체 항원 결합 부위를 포함하는 가용성 F_c 함유 이중특이적 항원 결합 분자인 이중특이적 T 세포 결합 수용체(TCER(등록상표))이다. 항체 항원 결합 부위는 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 의해 형성되며, 이는 효과기 세포, 예를 들어 T 세포에 결합하고 이를 종양에 모집하므로 "모집자(recruiter)"라고도 한다. TCER(등록상표)은 2개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 항원 결합 부위는 교차 배향으로 다른 폴리펩타이드 사슬에 위치한 가변 도메인에 의해 형성된다.

[0101] 본 출원과 관련하여, "기준 서열과 적어도 85% 동일한" 서열은 전장에 걸쳐 기준 서열의 전장과 85% 이상, 특히 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열이다. 기준 서열과 "적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일"한 아미노산 서열로 이루어진 단백질은 기준 서열과 비교된 결실, 삽입 및/또는 치환과 같은 돌연변이를 포함할 수 있다. 치환의 경우, 기준 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 이루어진 단백질은 기준 서열이 아닌 다른 중

으로부터 유래된 상동 서열에 상응할 수 있다.

- [0102] 본 출원과 관련하여, "동일성 백분율"은 전체 쌍별 정렬을 사용하여 계산될 수 있다(즉, 2개의 서열이 전장에 걸쳐 비교됨). 2개 이상의 서열의 동일성을 비교하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 전장을 고려할 때 두 서열의 최적 정렬(갭(gap) 포함)을 찾기 위해 니들만-운쉬 글로벌 정렬 알고리즘(Needleman-Wunsch global alignment algorithm)[니들만(Needleman) 및 운쉬(Wunsch)의 문헌 "1970 J. Mol. Biol. 48: 443-453"]을 사용하는 "니들(needle)" 프로그램이 사용될 수 있다. 니들 프로그램은 예를 들어 ebi.ac.uk 월드 와이드 웹(World Wide Web) 사이트에서 이용 가능하며 추가로 다음의 출판물에 기재되어 있다[EMBOSS: *The European Molecular Biology Open Software Suite* (2000) Rice, P. Longden, I. and Bleasby, A. Trends in Genetics 16, (6) pp. 276-277]. 본 발명에 따른 두 폴리펩타이드 사이의 동일성 백분율은 10.0의 "갭 개방(Gap Open)" 매개변수, 0.5의 "갭 확장(Gap Extend)" 매개변수, 및 Blosom62 매트릭스를 갖는 EMBOSS: 니들(글로벌) 프로그램을 사용하여 계산된다.
- [0103] "아미노산 치환"은 보존적이거나 비보존적일 수 있다. 바람직하게는, 치환은 하나의 아미노산이 유사한 구조적 및/또는 화학적 특성을 갖는 다른 아미노산으로 치환되는 보존적 치환이다.
- [0104] 한 실시양태에서, 보존적 치환에는 데이호프(Dayhoff)의 문헌["The Atlas of Protein Sequence and Structure. Vol. 5", Natl. Biomedical Research(Biomedical Research)]에 기재된 치환이 포함되고, 그 내용 전체가 참고로 포함된다. 예를 들어, 한 양태에서, 다음 그룹 중 하나에 속하는 아미노산은 서로 교환되어 보존적 교환을 구성할 수 있다: 그룹 1: 알라닌(A), 프롤린(P), 글리신(G), 아스파라긴(N), 세린(S), 트레오닌(T); 그룹 2: 시스테인(C), 세린(S), 티로신(Y), 트레오닌(T); 그룹 3: 발린(V), 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 알라닌(A), 페닐알라닌(F); 그룹 4: 리신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H); 그룹 5: 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W), 히스티딘(H); 및 그룹 6: 아스파르트산(D), 글루탐산(E). 한 양태에서, 보존적 아미노산 치환은 T→A, G→A, A→I, T→V, A→M, T→I, A→V, T→G 및/또는 T→S 중에서 선택될 수 있다.
- [0105] 추가의 실시양태에서, 보존적 아미노산 치환은 아미노산을 동일한 부류의 또 다른 아미노산으로 치환하는 것을 포함할 수 있으며, 예를 들어 다음과 같다: (1) 비극성: Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Met, Phe, Trp; (2) 하전되지 않은 극성: Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; 및 (4) 염기성: Lys, Arg, His. 다른 보존적 아미노산 치환도 다음과 같이 이루어질 수 있다: (1) 방향족: Phe, Tyr, His; (2) 양성자 공여체: Asn, Gln, Lys, Arg, His, Trp; 및 (3) 양성자 수용체: Glu, Asp, Thr, Ser, Tyr, Asn, Gln(예를 들어, 그 내용 전체가 참고로 포함되는 미국 특허 제10,106,805호 참조).
- [0106] 또 다른 실시양태에서, 보존적 치환은 표 1에 따라 이루어질 수 있다. 단백질 변형에 대한 내성을 예측하는 방법은 예를 들어 구오(Guo) 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 101(25): 9205-9210 (2004)](그 내용은 전체가 참고로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다.
- [0107] [표 1]

[0108] 보존적 아미노산 치환

보존적 아미노산 치환	
아미노산	치환(다른 치환은 당분야에 공지됨)
Ala	Ser, Gly, Cys
Arg	Lys, Gln, His
Asn	Gln, His, Glu, Asp
Asp	Glu, Asn, Gln
Cys	Ser, Met, Thr
Gln	Asn, Lys, Glu, Asp, Arg
Glu	Asp, Asn, Gln
Gly	Pro, Ala, Ser
His	Asn, Gln, Lys
Ile	Leu, Val, Met, Ala
Leu	Ile, Val, Met, Ala
Lys	Arg, Gln, His
Met	Leu, Ile, Val, Ala, Phe
Phe	Met, Leu, Tyr, Trp, His
Ser	Thr, Cys, Ala
Thr	Ser, Val, Ala
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, His
Val	Ile, Leu, Met, Ala, Thr

[0109]

[0110] 또 다른 실시양태에서, 보존적 치환은 표 2의 "보존적 치환"이라는 제목 아래에 제시된 것일 수 있다. 그러한 치환이 생물학적 활성의 변화를 초래하는 경우, 표 2에 "예시적 치환"으로 명명된 보다 실질적인 변화가 도입될 수 있으며 필요한 경우 제품을 스크리닝할 수 있다.

[0111] [표 2]

[0112] 아미노산 치환

아미노산 치환		
기원 잔기(자연 발생 아미노산)	보존적 치환	예시적 치환
Ala (A)	Val	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu	Glu; Asn
Cys (C)	Ser	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn	Asn; Glu
Glu (E)	Asp	Asp; Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucine
Leu (L)	Ile	Norleucine; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Tyr	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Leu	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신

[0113]

[0114] 본 발명의 항원 결합 단백질은 임의의 길이일 수 있으며, 즉 생물학적 활성, 예를 들어 표적 항원에 특이적으로 결합하고 숙주에서 질병에 걸린 세포를 검출하거나, 또는 숙주의 질병을 치료 또는 예방하는 등의 능력을 유지한다면 임의의 수의 아미노산을 포함할 수 있다.

- [0115] 본 발명의 항원 결합 단백질은 하나 이상의 자연 발생 아미노산 대신 합성 아미노산을 포함할 수 있다. 이러한 합성 아미노산은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 아미노시클로헥산 카르복실산, 노르류신, α -아미노 n -데칸산, 호모세린, S-아세틸아미노메틸-시스테인, 트랜스-3- 및 트랜스-4-히드록시프롤린, 4-아미노페닐알라닌, 4-니트로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 4-카르복시페닐알라닌, β -페닐세린 β -히드록시페닐알라닌, 페닐글리신, α -나프틸알라닌, 시클로헥실알라닌, 시클로헥실글리신, 인돌린-2-카르복실산, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산, 아미노말론산, 아미노말론산 모노아미드, N'-벤질-N'-메틸-리신, N',N'-디벤질-리신, 6-히드록시리신, 오르니틴, α -아미노시클로펜탄 카르복실산, α -아미노시클로헥산 카르복실산, α -아미노시클로헵탄 카르복실산, α -(2-아미노-2-노르보르난)-카르복실산, α , γ -디아미노부티르산, α , β -디아미노프로피온산, 호모페닐알라닌 및 α -3급-부틸글리신을 포함할 수 있다.
- [0116] 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 예를 들어 이황화 가교를 통해 글리코실화, 아미드화, 카르복실화, 인산화, 에스테르화, N-아실화, 고리화되거나, 산 부가염으로 전환되고/되거나 선택적으로 이량체화되거나 또는 중합되거나 접합될 수 있다.
- [0117] 추가의 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 염, 예를 들어 약학적으로 허용되는 염의 형태이다. 적합한 약학적으로 허용되는 산 부가염에는 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산과 같은 무기산, 및 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 염산, 글리콜산, 글루콘산, 숙신산 및 아릴술폰산, 예를 들어 p-톨루엔술폰산과 같은 유기산으로부터 유래된 염이 포함될 수 있다.
- [0118] 본 명세서에서 "공유 연결"은 예를 들어 이황화 가교 또는 펩타이드 연결, 또는 링커 또는 폴리펩타이드 링커와 같은 링커 서열을 통한 공유 연결을 지칭한다.
- [0119] 본 명세서에 사용된 용어 "링커"는, 예를 들어 항원 결합 단백질의 교차 쌍(CODV 형식 또는 일부 디아바디 형식) 또는 평행 쌍 입체배열(예: DVD 형식)로 항원 결합 부위를 형성하기 위해 올바르게 폴딩되도록 본 발명의 항원 결합 단백질의 도메인 또는 요소, 예를 들어 가변 도메인에 충분한 이동성을 제공하기 위해 도메인들 사이에 또는 도메인과 제제 사이에 삽입되는 하나 이상의 아미노산 잔기를 지칭한다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 링커는 0개의 아미노산으로 구성되며, 이는 링커가 부재함을 의미한다. 링커는 각각 아미노산 서열 수준에서 가변 도메인 사이 또는 가변 도메인과 불변 도메인(또는 이량체화 도메인) 사이의 전이 부분에 삽입된다. 항체 도메인뿐만 아니라 TCR 도메인의 대략적인 크기가 잘 알려져 있기 때문에 도메인 사이의 전이를 확인할 수 있다. 도메인 전이의 정확한 위치는 실험 데이터에 의해 입증되거나 모델링 기술이나 2차 구조 예측에 의해 가정될 수 있는 바와 같이 베타 시트(sheet) 또는 알파 나선과 같은 2차 구조 요소를 형성하지 않는 펩타이드 연장부를 찾아 결정될 수 있다. 본 발명과 관련하여 사용되는 링커라는 용어는 L₁, L₂, L₃, L₄, L₅ 및 L₆으로 지칭되는 링커를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0121] 링커는, 각각의 문맥에서 달리 명시되지 않는 한, 예컨대 L₁, L₂, L₃, L₄, L₅ 및 L₆의 길이는 적어도 1 내지 30개의 아미노산일 수 있다. 일부 실시양태에서, L₁, L₂, L₃, L₄, L₅ 및 L₆과 같은 링커의 길이는 2-25, 2-20, 또는 3-18개의 아미노산일 수 있다. 일부 실시양태에서, L₁, L₂, L₃, L₄, L₅ 및 L₆과 같은 링커는 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 또는 5개 이하의 아미노산 길이의 펩타이드일 수 있다. 다른 실시양태에서, L₁, L₂, L₃, L₄, L₅ 및 L₆과 같은 링커의 길이는 5-25, 5-15, 4-11, 10-20 또는 20-30개의 아미노산일 수 있다. 다른 실시양태에서, L₁, L₂, L₃, L₄, L₅ 및 L₆과 같은 링커는 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 아미노산 길이일 수 있다. 특정 실시양태에서, L₁, L₂, L₃, L₄, L₅ 및 L₆과 같은 링커는 24개 미만, 20개 미만, 16개 미만, 12개 미만, 10개 미만, 예를 들어 5 내지 24, 10 내지 24 또는 5 내지 10개의 아미노산 잔기 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 링커는 길이가 1개 이상의 아미노산 잔기, 예를 들어 1개 초과, 2개 초과, 5개 초과, 10개 초과, 20개 초과, 22개 초과인 아미노산 잔기 길이와 동일하다.
- [0122] L₁, L₂, L₃, L₄, L₅ 및 L₆과 같은 예시적인 링커는 GGGG(서열 번호 290), GGGGS(서열 번호 286), GGGAS(서열 번호 287), GGGSGGGG(서열 번호 214), GGGSGGGSGGGSGGGSGGGG(서열 번호 61), GGGSGGGSGGGSGGGSGGGG(서열 번호 70), GGS(서열 번호 226), GGGSGGGSGGGG(서열 번호 280), GGGGSA(서열 번호 358), 특히 GGGSGGGG(서열 번호 214), GGGSGGGSGGGSGGGG(서열 번호 70) 및 GGGSGGGSGGGSGGGSGGGG(서열 번호 61)로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

- [0123] 본 발명과 관련하여 사용되는 용어 "F_c-도메인"은 천연 F_c 및 F_c 변이체를 포함하며, 전체 항체로부터 분해되거나 다른 수단에 의해 생성되는 단량체, 이량체 및 다량체 F_c 도메인을 모두 포함한다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 "천연 F_c"는 항체의 분해로부터 생성되거나 다른 수단에 의해 생성된, 단량체, 이량체 또는 다량체 형태의 비-항원-결합 단편의 서열을 포함하는 분자를 지칭하며, 힌지 영역을 포함할 수 있다. 천연 F_c의 본래의 항체 공급원은 특히 인간 기원이고 임의의 항체 부류일 수 있지만 IgG1 및 IgG2가 바람직하다. 천연 F_c 분자는 공유(즉, 이황화 결합) 및 비공유 결합에 의해 이량체 또는 다량체 형태로 연결될 수 있는 단량체성 폴리펩타이드로 구성된다. 천연 F_c 분자의 단량체 서브유닛 사이의 분자간 이황화 결합의 수는 부류(예를 들어, IgG, IgA 및 IgE) 또는 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1 및 IgGA2)에 따라 1 내지 4의 범위이다. 천연 F_c의 한 예는 IgG의 파파인 분해로 인한 이황화 결합 이량체이다. 천연 F_c 아미노산 서열의 한 예는 서열 번호 329이다.
- [0125] 본원에 사용된 용어 "F_c 변이체"는 천연 F_c로부터 변형되었지만 여전히 회수(savage) 수용체 F_cRn(신생 F_c 수용체)에 대한 결합 부위를 포함하는 분자 또는 서열을 지칭한다. 예시적인 F_c 변이체, 및 회수 수용체와의 상호작용은 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 용어 "F_c 변이체"는 비인간 천연 F_c로부터 인간화된 분자 또는 서열을 포함할 수 있다. 더욱이, 천연 F_c는 본 발명의 항원 결합 단백질에 필요하지 않은 구조적 특징 또는 생물학적 활성을 제공하기 때문에 제거될 수 있는 영역을 포함한다. 따라서, 용어 "F_c 변이체"는 하나 이상의 천연 F_c 부위 또는 잔기가 결여되거나 하나 이상의 F_c 부위 또는 잔기가 변형되어 다음에 영향을 미치거나 이에 관여하는 분자 또는 서열을 포함한다: (1) 이황화 결합 형성, (2) 선택된 숙주 세포와의 부적합성, (3) 선택된 숙주 세포에서 발현 시 N-말단 이질성, (4) 글리코실화, (5) 보체와의 상호작용, (6) 회수 수용체가 아닌 F_c 수용체로의 결합, 또는 (7) 항체 의존성 세포 세포독성(ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity).
- [0126] 한 실시양태에서, F_c-도메인은 인간 IgG F_c 도메인이고, 바람직하게는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG2, 더욱 바람직하게는 IgG1로부터 유래된다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질이 2개의 F_c 도메인(F_{c1} 및 F_{c2})을 함유하는 경우, 예를 들어 실시예에 사용된 TCER(등록상표) 형식에서 두 F_c 도메인은 동일한 항체 아이소타입 또는 아이소타입 하위부류이다. 따라서, 일부 실시양태에서 F_{c1} 및 F_{c2} 둘 다는 IgG1 하위부류, IgG2 하위부류, IgG3 하위부류, 또는 IgG4 하위부류이다. 한 바람직한 실시양태에서, F_{c1} 및 F_{c2} 둘 다는 IgG1 하위부류, 또는 IgG2 하위부류, 더욱 바람직하게는 IgG1 하위부류이다.
- [0128] 일부 실시양태에서, F_c 영역은 본원에서 아래에 정의된 바와 같은 RF 및/또는 "노브-인투-홀(knob-into-hole)" 돌연변이를 추가로 포함한다.
- [0129] "RF 돌연변이"는 일반적으로 쟈덴버그(Jendeborg, L.) 등의 문헌[1997, J. Immunological Meth., 201: 25-34]에 기재된 바와 같이 F_c 도메인의 CH3 도메인에서 아미노산 HY가 RF로 돌연변이(예컨대, CH3 도메인에서의 돌연변이 H435R 및 Y436F)됨을 지칭하고, 이는 단백질 A에 대한 결합을 없애기 때문에 정제 목적에 유리한 것으로 기재되어 있다. 항원 결합 단백질이 2개의 F_c-도메인을 포함하는 경우, RF 돌연변이는 하나 또는 둘 다, 바람직하게는 하나의 F_c-도메인에 존재할 수 있다.
- [0130] "노브-인투-홀" 기술은 이종다량체 형성을 촉진하기 위해 C_{H3}-C_{H3} 경계에 있는 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V, 특히 T366S(홀) 및 T366W(노브)를 지칭하고, 미국 특허 제5,731,168호 및 미국 특허 제8,216,805호에 기재되어 있으며, 특히 이는 참고로 본원에 포함된다. 이러한 노브-인투-홀 돌연변이는 추가적인 시스테인 아미노산 치환 Y349C 및 S354C를 도입함으로써 더욱 안정화될 수 있다.
- [0131] "노브" 돌연변이는 예를 들어 서열 번호 149의 F_c 아미노산 서열에 존재하고, "홀" 돌연변이는 예를 들어 서열 번호 150의 F_c 아미노산 서열에 존재한다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 중 하나의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c1}은 C_{H3} 도메인에 아미노산 치환

T366W(노브)를 포함하고, 나머지 폴리펩타이드의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c2} 는 C_{H3} 도메인에 아미노산 치환 T366S, L368A 및 Y407V(홀)를 포함하거나, 또는 그 반대일 수 있다.

- [0133] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 중 하나의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c1} 은 C_{H3} 도메인에 아미노산 치환 S354C를 포함하거나 추가로 포함하고, 나머지 폴리펩타이드의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c2} 는 C_{H3} 도메인에 아미노산 치환 Y349C를 포함하거나 추가로 포함하거나, 또는 그 반대일 수 있다.
- [0134] 따라서, 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 중 하나의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c1} 은 C_{H3} 도메인에 아미노산 치환 S354C 및 T366W(노브)를 포함하고, 나머지 폴리펩타이드의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c2} 는 C_{H3} 도메인에 아미노산 치환 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V(홀)를 포함하거나, 또는 그 반대일 수 있다.
- [0135] 이러한 아미노산 치환 세트는 웨이(Wei) 등의 문헌[이종특이적 항체 생산을 위한 신규 이종이량체 F_c 의 구조적 기초(Structural basis of a novel heterodimeric F_c for bispecific antibody production), *Oncotarget*. 2017]에 기재된 바와 같이 하나의 폴리펩타이드에 아미노산 치환 K409A를 포함하고 나머지 다른 폴리펩타이드에 F405K를 포함시킴으로써 추가로 연장될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 중 하나의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c1} 은 C_{H3} 도메인에 아미노산 치환 K409A를 포함하거나 추가로 포함하고, 나머지 폴리펩타이드의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c2} 는 C_{H3} 도메인에 아미노산 치환 K405K를 포함하거나 추가로 포함하거나, 또는 그 반대일 수 있다.
- [0136] 일부 경우에, 인공적으로 도입된 시스테인 가교는 최적으로 항원 결합 단백질의 결합 특성을 방해하지 않으면서 항원 결합 단백질의 안정성을 개선할 수 있다. 이러한 시스테인 가교는 이종이량체화를 더욱 개선할 수 있다.
- [0137] 생성된 단백질의 이종이량체화를 개선하기 위한 추가의 아미노산 치환, 예를 들어 하전된 쌍 치환이 당업계, 예를 들어 EP 제2 970 484호에 기재되어 있다.
- [0138] 따라서, 한 실시양태에서, 폴리펩타이드 중 하나의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c1} 은 전하 쌍 치환 E356K, E356R, D356R 또는 D356K 및 D399K 또는 D399R을 포함하거나 추가로 포함하고, 나머지 폴리펩타이드 중 하나의 F_c 도메인, 예를 들어 F_{c2} 는 전하 쌍 치환 R409D, R409E, K409E 또는 K409D 및 N392D, N392E, K392E 또는 K392D를 포함하거나 추가로 포함하거나, 또는 그 반대일 수 있다.
- [0139] 추가의 실시양태에서, 폴리펩타이드 사슬 중 하나 또는 둘 다, 바람직하게는 둘 다의 F_c 도메인은 F_c 감마 수용체($F_c \gamma R$) 결합을 억제하는 하나 이상의 변경을 포함할 수 있다. 이러한 변경에는 L234A, L235A가 포함될 수 있다.
- [0140] 추가의 실시양태에서, 폴리펩타이드 사슬 중 하나 또는 둘 모두, 바람직하게는 둘 다의 F_c 도메인은 F_c -부분 내의 N-글리코실화 부위를 제거하기 위해 N297Q 돌연변이를 포함할 수 있으며, 이러한 돌연변이는 F_c -감마-수용체 상호작용을 없앤다.
- [0141] "힌지", "힌지 영역" 또는 "힌지 도메인"은 일반적으로 C_{H1} 도메인과 C_{H2} 도메인 사이에 위치한 중쇄의 유연한 부분을 지칭한다. 이는 약 25개의 아미노산 길이며 "상부 힌지", "중간 힌지" 또는 "코어 힌지" 및 "하부 힌지"로 구분된다. "힌지 하위 도메인"은 상부 힌지, 중간(또는 코어) 힌지 또는 하부 힌지를 지칭한다. IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 분자의 힌지의 아미노산 서열은 본원에서 아래에 표시된다:
- [0142] IgG1: E₂₁₆PKSCDKTHTCPPAPPELLG(서열 번호 330)
- [0143] IgG2: E₂₁₆RKCCVECPAPPVAGP(서열 번호 331)
- [0144] IgG3: ELKTPGLDTHTCPRCEPKSCDTPPPCRPE₂₁₆PKSCDTPPPCRCPPELLG(서열 번호 332)
- [0145] IgG4: E₂₁₆SKYGPPCSPAPEFLG(서열 번호 333).
- [0146] 본 발명과 관련하여, 이는 F_c 도메인 내의 아미노산 위치를 지칭하며, 이들 아미노산 위치 또는 잔기는 예를 들어 에델만(Edelman, G.M.) 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85(1969)]에 기재된 바와 같이 EU 넘버링

체계에 따라 지시된다.

- [0147] **한지, C_{H2} 및 C_{H3} 도메인 또는 이들의 일부로 이루어진 F_c 부분을 항원 결합 단백질, 더욱 특히 이중특이적 항원 결합 단백질에 포함시키면, F_c:F_c-감마 수용체(F_cγR) 상호작용에 의해 유도된 이들 분자의 비특이적 고정화 문제가 발생하였다. F_cγR은 IgG 분자의 F_c 부분에 의해 표시되는 에피토프에 서로 다른 친화도로 결합하는 다양한 세포 표면 분자(F_cγRI, F_cγRIIa, F_cγRIIb, F_cγRIII)로 구성된다. 따라서 비특이적(즉, 이중특이적 분자의 두 결합 도메인 중 어느 하나에 의해 유도되지 않음) 고정화는 i) 분자의 약동학에 대한 영향 및 ii) 면역 효과기 세포의 표적의 활성화로 인해 바람직하지 않고, F_cγR 결합을 제거하는 다양한 F_c-변이체 및 돌연변이가 확인되었다. 이와 관련하여, 모간(Morgan) 등의 문헌[1995, Immunology(키메라 인간 IgG1 항-HLA-DR의 C_{H2} 도메인의 N-말단 단부는 C1q, F_cγRI 및 F_cγRIII 결합에 필요함: The N-terminal end of the C_{H2} domain of chimeric human IgG1 anti-HLA-DR is necessary for C1q, F_cγRI and F_cγRIII binding)]에는 인간 IgG1의 잔기 233-236을 인간 IgG2로부터 유래된 상응하는 서열, 즉 잔기 233P, 234V 및 235A와 교환(여기서 위치 236에 아미노산은 존재하지 않음)함으로써, F_cγRI 결합을 없애고, C1q 결합을 없애며 F_cγRIII 결합을 감소시키는 것이 개시되어 있다. EP 제 1075496호에는 F_c 영역에 변형이 있는 항체 및 기타 F_c 함유 분자가 개시되어 있고(예컨대 233P, 234V, 235A, 위치 236에서 잔기가 없거나 G, 327G, 330S 및 331S중 하나 이상), 여기서 재조합 항체는 상당한 보체 의존성 용해 또는 표적의 세포 매개 파괴를 유발하지 않고 표적 분자에 결합할 수 있다.**
- [0148] **따라서, 일부 실시양태에서, F_c 영역은 233P, 234V, 235A, 236(잔기 없음 또는 G), 327G, 330S, 331S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 또는 결실을 포함하거나 추가로 포함하며, 바람직하게는, F_c 영역은 아미노산 233P, 234V, 235A, 236(잔기 없음 또는 G) 및 327G, 330S, 331S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함하거나 추가로 포함하며, 가장 바람직하게는 F_c 영역은 아미노산 233P, 234V, 235A, 236(잔기 없음) 및 331S를 포함하거나 추가로 포함한다.**
- [0149] **한 추가의 실시양태에서, F_c 도메인은 아미노산 치환 N297Q, N297G 또는 N297A, 바람직하게는 N297Q를 포함하거나 추가로 포함한다.**
- [0150] **아미노산 치환 "N297Q", "N297G" 또는 "N297A"는 F_c-도메인 내의 천연 N-글리코실화 부위를 없애는 위치 297에서의 아미노산 치환을 지칭한다. 이러한 아미노산 치환은 F_c-감마-수용체 상호작용을 추가로 방지하고 당 잔기로 인해 최종 단백질 생성물, 즉 본 발명의 항원 결합 단백질의 가변성을 감소시키며, 이는 예를 들어 타오(Tao, MH) 및 모리슨(Morrison, SL)의 문헌[J Immunol. 1989 Oct 15; 143(8): 2595-601]에 기재된 바와 같다.**
- [0151] **한 추가의 실시양태에서, 특히 경쇄가 없는 경우, F_c 도메인은 아미노산 치환 C220S를 포함하거나 추가로 포함한다. 아미노산 치환 "C220S"는 C_{H1}-C_L 이황화 결합을 형성하는 시스테인을 삭제한다.**
- [0152] **일부 실시양태에서, F_c 도메인은 적어도 2개의 추가 시스테인 잔기, 예를 들어 S354C 및 Y349C 또는 L242C 및 K334C를 포함하거나 추가로 포함하며, 여기서 S354C는 하나의 폴리펩타이드의 F_c-도메인, 예컨대 F_{c1}에 존재하고 Y349C는 나머지 폴리펩타이드의 F_c-도메인, 예컨대 F_{c2}에 존재하여 이중이량체를 형성하고, 하거나 L242C 및 K334C는 하나 또는 두 폴리펩타이드의 F_{c1} 또는 F_{c2}중 동일한 F_c-도메인에 위치하여 도메인내 C-C 결합을 형성한다.**
- [0153] **본 개시내용의 항원 결합 단백질은 합성, 재조합, 단리, 조작 및/또는 정제될 수 있다.**
- [0154] **"정제된"은 폴리펩타이드, 예를 들어 본 발명의 항원 결합 단백질 또는 뉴클레오티드 서열, 예를 들어 본원에 기재된 항원 결합 단백질 또는 이의 기능적 단편을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 지칭하는 경우, 표시된 분자는 동일한 유형의 다른 생물학적 거대분자가 실질적으로 없는 상태로 존재함을 의미한다. 특히 본원에 사용된 용어 "정제된"은 동일한 유형의 생물학적 거대분자가 중량 기준으로 75%, 85%, 95% 또는 98% 이상 존재함을 의미한다.**
- [0155] **특정 폴리펩타이드를 인코딩하는 정제된 핵산 분자는 해당 폴리펩타이드를 인코딩하지 않는 다른 핵산 분자가 실질적으로 없는 핵산 분자를 지칭하지만; 그 분자는 조성물의 기본 특성에 해로운 영향을 미치지 않는 몇몇 추**

가 염기 또는 작용부분(moiety)을 포함할 수 있다.

- [0156] "단리된"이라는 용어는 자연 상태에서 변경되거나 제거됨을 의미한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 자연적으로 존재하는 핵산 또는 펩타이드는 "단리"되지 않지만, 자연 상태의 공존 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 펩타이드는 "단리"된다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비천연 환경에 존재할 수 있다. 단리된 항원 결합 단백질에는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항원 결합 단백질이 실질적으로 없다(예를 들어, PRAME에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질에는 PRAME 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질이 실질적으로 없다). 또한, 단리된 항원 결합 단백질에는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0157] "제조합" 분자는 제조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 분자이다. 제조합 분자는 자연에 존재하지 않는다.
- [0158] "유전자"라는 용어는 하나 이상의 단백질 또는 효소의 전부 또는 일부를 포함하는 아미노산의 특정 서열을 인코딩하거나 그에 상응하는 DNA 서열을 의미하며, 프로모터 서열과 같은 조절 DNA 서열을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있는데, 이는 예를 들어 유전자가 발현되는 조건을 결정한다. 구조적 유전자가 아닌 일부 유전자는 DNA에서 RNA로 전사될 수 있지만 아미노산 서열로 번역되지는 않는다. 다른 유전자는 구조적 유전자의 조절자 또는 DNA 전사의 조절자로서 기능할 수 있다. 특히, 유전자라는 용어는 단백질을 인코딩하는 게놈 서열, 즉 조절인자, 프로모터, 인트론 및 엑손 서열을 포함하는 서열을 의도할 수 있다.
- [0159] 본 발명과 관련하여 "친화도"는 항원 결합 단백질과 그의 항원, 즉 MHC 단백질과 복합을 이루는 서열 번호 50에 따른 PRAME-004 펩타이드 사이의 평형 결합에 의해 정의된다. 친화도는 예를 들어 최대 유효 농도의 절반(EC_{50}) 또는 평형 해리 상수(K_D)로 표현될 수 있다. 본 발명과 관련하여, 높은 친화도는 K_D 가 $\leq 100nM$, $\leq 50nM$, $\leq 10nM$ 또는 $\leq 5nM$ 인 결합을 지칭한다.
- [0160] " K_D "는 항원 결합 단백질과 그의 항원 사이의 평형 해리 상수, 즉 k_{off}/k_{on} 의 비율이다. K_D 와 친화도는 반비례한다. K_D 값은 항원 결합 단백질의 농도와 관련이 있으며, K_D 값이 낮을수록 항원 결합 단백질의 친화도는 높다. 친화도, 즉 K_D 값은 하기 본문에서 '항원 결합 단백질' 섹션에서 더 자세히 기재되는 바와 같이 표면 플라즈몬 공명(SPR: surface plasmon resonance) 또는 바이오층 간섭계(BLI: bio-layer interferometry)를 사용하여 결합 및 해리 속도를 측정하는 것과 같은 다양한 공지된 방법에 의해 실험적으로 평가될 수 있다. K_D 는 바람직하게는 바이오층 간섭계(BLI)에 의해 측정된다. 더욱 바람직하게는, PRAME 항원성 펩타이드에 대한 항원 결합 단백질의 K_D 는 20°C 내지 35°C, 바람직하게는 25°C 내지 32°C, 더욱 바람직하게는 약 30°C 및 pH 6.5 내지 8.0, 바람직하게는 7.0 내지 7.6에서 BLI에 의해 결정된다. 훨씬 더 바람직하게는, PRAME 항원성 펩타이드에 대한 항원 결합 단백질의 K_D 는 20°C 내지 35°C, 바람직하게는 25°C 내지 32°C, 더욱 바람직하게는 약 30°C, pH 6.5 내지 8.0, 바람직하게는 7.0 내지 7.6, 및 100 내지 200mM, 바람직하게는 120 내지 175mM, 더욱 바람직하게는 약 140mM의 염 농도에서 BLI에 의해 결정된다. 가장 바람직하게는, PRAME 항원성 펩타이드에 대한 항원 결합 단백질의 K_D 는 PBS, 0.05% 트윈(Tween)-20 및 0.1% BSA를 포함하거나 이로 이루어진 완충액 중에서 30°C에서 BLI에 의해 결정된다. 이러한 측정에서, 항원 결합 단백질의 농도는 측정된 상호작용의 친화도에 따라 일반적으로 1.56 내지 500nM이다. 2개의 서로 다른 펩타이드(예: 표적 펩타이드와 잠재적인 표적외 펩타이드/유사 펩타이드)에 대한 항원 결합 단백질의 K_D 를 비교하는 경우, 펩타이드-HLA에 대한 로딩 조건은 두 펩타이드가 유사한 HLA 결합력을 갖는다면 두 측정 모두에서 동일하고, 항원 결합 단백질 농도 범위는 예상되는 친화도를 고려하여 선택된다.
- [0161] " EC_{50} "이라고도 불리는 "최대 유효 농도의 절반"은 전형적으로 지정된 노출 시간 후 기준선과 최대치 사이의 중간에서 반응을 유도하는 분자의 농도를 나타낸다. EC_{50} 과 친화도는 반비례하며, EC_{50} 값이 낮을수록 분자의 친화도는 높아진다. 한 예에서, " EC_{50} "은 지정된 노출 시간 후 기준선과 최대치 사이의 중간에서 반응을 유도하는 본 발명의 항원 결합 단백질의 농도를 지칭하며, 더욱 구체적으로는 지정된 노출 시간 이후 기준선과 최대치 사이의 중간에서 반응을 유도하는 본 발명의 항원 결합 단백질의 농도를 지칭한다. EC_{50} 값은 예를 들어 ELISA 또는 유세포 분석과 같은 결합 분석, 또는 IFN-감마 방출 분석 또는 젖산염 탈수소효소(LDH: lactate dehydrogenase) 방출 분석과 같은 기능적 분석을 사용하여 다양한 공지된 방법에 의해 실험적으로 평가될 수 있

다.

[0162] **항원 결합 단백질**

[0163] 본 발명의 항원 결합 단백질은 다수의 돌연변이가 도입된 스캐폴드(scaffold) 서열로부터 조작된다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 치료 용도에 특히 적합한 프로파일을 갖는다. 일반적으로, 이러한 항원 결합 단백질의 식별은 간단하지 않으며 일반적으로 소모율이 높다.

[0164] 우선, 당업자는 적합한 출발 또는 스캐폴드 서열을 식별할 필요가 있다. 본 발명의 경우, 이는 표적 펩타이드-HLA 복합체에 대해 우수한 친화도, 예를 들어 200 μM 이상의 친화도를 갖고, 높은 수준의 표적 특이성을 갖는, 예를 들어 대체 펩타이드-HLA 복합체에 대한 결합이 상대적으로 약하거나 전혀 없는 TCR이고; 이는 높은 수율로 리폴딩(refolding)되고 정제될 수 있다. TCR 인식의 퇴보적 성질을 고려할 때, 특정 스캐폴드 TCR 서열이 치료 용도를 위한 조작에 적합하게 만드는 특이성 프로파일을 갖는지 여부를 결정하는 것은 당업자라도 예외없이 어렵다[울드리지(Wooldridge) 등의 문헌 "J Biol Chem. 2012 Jan 6; 287(2): 1168-77"].

[0165] 특히 중요한 단계는 이 TCR을 안정적으로 발현될 수 있는 가용성 형식으로 변환하는 것이다. 자연 발생 TCR은 막에 결합되어 있으며 CD3과 복합체로만 발현된다. 단일 사슬 가변 단편(scFv) 분자로 일상적으로 발현되는 항체 외에, 상응하는 단일 사슬 T 세포 수용체 가변 도메인(scTv) 작제물은 응집되거나 미스폴딩(misfolding)되는 경향이 있다[리흐만(Richman) 등의 문헌 "Mol Immunol. 2009 Feb; 46(5): 902-16. doi: 10.1016/j.molimm.2008.09.021. Epub 2008 Oct 29"]. 이 단계는 활성 생물 물질의 생성에 필수이지만 아래에 기재된 추가 조작 단계에도 중요할 수 있다. scTv 전환 과정과 안정적이고 가용성인 분자의 생성 과정은 전형적으로 scTv의 발현과 안정성을 증가시키기 위해 TCR 시작 서열에 대한 골격구조 영역 및/또는 CDR(들)에서의 하나 이상의 특정 돌연변이(치환, 삽입 및/또는 결실을 포함하되 이에 제한되지 않음)를 조작함을 포함한다. 여기의 각 TCR은 가변 도메인의 조합뿐만 아니라 CDR3의 구성에 따라 서로 다른 돌연변이 세트를 갖는다. 용해도와 안정성을 크게 증가시키는 특정 돌연변이 및/또는 돌연변이 조합은 예측할 수 없으며 소모율이 높다. 많은 경우, 주어진 TCR 시작 서열로는 용해도와 안정성을 크게 증가시키는 것이 불가능할 수 있다.

[0166] 다음 과제는 특이성 및 수율과 같은 바람직한 특성을 유지하면서 표적 항원에 대해 더 높은 친화도를 갖도록 TCR을 조작하는 것이다. 자연에 존재하는 TCR은 항체에 비해 표적 항원에 대한 친화도가 약하고(낮은 마이크로몰 범위), 암 항원에 대한 TCR은 전형적으로 바이러스 특이적 TCR보다 항원 인식이 약하다[알렉시크(Aleksic) 등의 문헌 "Eur J Immunol. 2012 Dec; 42(12): 3174-9"]. 암세포에 대한 HLA 하향 조절과 결합된 이러한 약한 친화도는, 암 면역요법을 위한 치료학적 TCR이 전형적으로 표적 항원에 대한 친화도를 증가시켜 보다 강력한 반응을 생성하기 위해 조작할 필요가 있다는 것을 의미한다. 이러한 친화도 증가는 가용성 TCR 기반 시약에 필수적이다. 이러한 경우, 나노몰에서 피코몰 범위의 항원 결합 친화도와 수 시간의 결합 반감기가 바람직하다. 친화도 성숙 과정은 항원 인식 강도를 높이기 위해 전형적으로 시작 TCR 서열에 대한 CDR(들)의 특정 돌연변이(치환, 삽입 및/또는 결실을 포함하되 이에 제한되지 않음) 및/또는 CDR(들)의 돌연변이 조합의 조작을 포함한다. 주어진 표적에 대한 주어진 TCR의 친화도를 크게 증가시키기 위해, 당업자는 가능한 대안의 큰 풀(pool)로부터 CDR의 돌연변이 조합을 조작해야만 할 것이다. 친화도를 크게 증가시키는 특정 돌연변이 및/또는 돌연변이 조합은 예측할 수 없으며 소모율이 높다. 많은 경우, 주어진 TCR 시작 서열에 대한 친화도를 크게 증가시키는 것이 불가능할 수 있다.

[0167] 친화도 성숙 과정에서는 TCR 항원 특이성을 유지해야 하는 필요성도 고려해야 한다. 표적 항원에 대한 TCR의 친화도 증가는 TCR 항원 인식의 고유한 퇴보로 인해 다른 의도하지 않은 표적과의 교차 반응성을 드러낼 상당한 위험을 가져온다[울드리지(Wooldridge) 등의 문헌 "J Biol Chem. 2012 Jan 6; 287(2): 1168-77", 윌슨(Wilson) 등의 문헌 "Mol Immunol. 2004 Feb; 40(14-15): 1047-55"; 자오(Zhao) 등의 문헌 "J Immunol. 2007 Nov 1; 179(9): 5845-54"]. 자연적인 친화도 수준에서는 교차 반응 항원의 인식이 너무 낮아 반응을 일으키지 못할 수 있다. 교차 반응성 항원이 정상적인 건강한 세포에 표시되면 생체내에서 표적의 결합이 발생할 가능성이 높으며 이는 임상 독성으로 나타날 수 있다. 따라서, 항원 결합 강도를 증가시키는 것 외에도, 당업자는 또한 TCR이 표적 항원에 대해 높은 특이성을 유지하도록 허용하는 CDR(들)의 돌연변이 및/또는 CDR(들)의 돌연변이 조합을 조작하여 전임상 테스트에서 우수한 안전성 프로파일을 입증해야 한다. 다시 말하지만, 적합한 돌연변이 및/또는 돌연변이의 조합은 예측할 수 없다. 이 단계의 소모율은 훨씬 더 높으며, 많은 경우 주어진 TCR 시작 서열로는 전혀 달성하지 못할 수도 있다. 상기 기재된 어려움에도 불구하고, 본 발명자들은 특히 높은 친화도(낮은 나노몰 범위) 및 높은 수준의 항원 특이성을 갖는 TCR 유래 CDR을 포함하는 항원 결합 단백질을 식별하였다.

[0168] 본원에 참고로 포함된 국제 특허출원 공개공보 WO 제2018/172533호에 개시된 바와 같은 TCR R11P3D3을 출발점으로

로 사용하여, 본 발명자들은 단일쇄 TCR(scTCR) 형식으로 R11P3D3의 가변 알파 및 가변 베타 도메인의 변이체를 고안하고, 생산하고, 테스트하였고; 선택적으로 Fab 단편과는 TCER(등록상표) 형식으로 커플링된다. 이러한 방식으로, 본 발명자들은 본 발명의 항원 결합 단백질이 표적, 즉 MHC 단백질과의 복합체를 이루는 PRAME-004 펩타이드에 높은 친화도 및 높은 특이성을 갖고 결합하는 데 적합한 다양한 CDR, 특히 CDRa1, CDRa3, CDRb1 및 CDRb3 및 선택적으로 CDRa2 및 CDRb2를 식별하였다.

- [0169] 본 발명자들은 이중특이적 TCER(등록상표) 분자, 단일 사슬 TCR(scTCR) 및 이중특이적 scTCR-Fab 분자를 고안하였다. 모든 작제물은 PRAME-004 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체에 특이적으로 결합한다. 실시예에 개시된 이중특이적 작제물은 항체 유래 "모집자"를 통해 효과기 세포, 특히 T 세포에 추가로 결합한다. 따라서 본 발명자들은 CDR이 단일 사슬 TCR 작제물뿐만 아니라 이중특이적 TCR-항체 분자에도 사용될 수 있으며, 따라서 식별된 CDR이 MHC 단백질과 복합체를 이루는 PRAME-004 펩타이드에 대해 높은 친화도와 높은 특이성을 갖는 다양한 항원 결합 단백질을 생산하는 데 사용될 수 있음을 입증하였다.
- [0170] 따라서, 첫 번째 양태에서, 본 발명은 서열 번호 50의 아미노산 서열 SLLQHLIGL을 포함하거나 이로 이루어지고 주요 조직적합성 복합체(MHC)와 복합체를 이루는 PRAME 항원성 펩타이드에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질에 관한 것으로, 이러한 항원 결합 단백질은 상보성 결정 영역(CDR) CDRa1, CDRa2 및 CDRa3을 포함하는 가변 도메인 V_α 및 CDRb1, CDRb2 및 CDRb3을 포함하는 가변 도메인 V_β를 포함하고, 여기서
- [0171] - CDRa1은 아미노산 서열 VKEFQD(서열 번호 16), 또는 서열 번호 16과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0172] - CDRa3은 아미노산 서열 ALYNNLDMR(서열 번호 33) 또는 ALYNNYDMR(서열 번호 34), 또는 서열 번호 33 또는 서열 번호 34와 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0173] - CDRb1은 아미노산 서열 SGHNS(서열 번호 10) 또는 서열 번호 10과 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1개 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0174] - CDRb3은 아미노산 서열 ASSX₁GX₂X₃DX₄QY(서열 번호 327)(여기서 X₁은 P, A 또는 T, 바람직하게는 P이고, X₂는 A 또는 S, 바람직하게는 A이며, X₃은 T 또는 I이고, X₄는 T, K 또는 A, 바람직하게는 K 또는 A, 더욱 바람직하게는 K임), 또는 서열 번호 327과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0175] 항원 결합 단백질의 특이성은 아미노산 서열 CDRa1, CDRa3, CDRb1 및 CDRb3에 의해 결정되며 CDRa2 및 CDRb2의 아미노산 서열에 의존하지 않는다.
- [0176] 일부 실시양태에서, CDRa2는 서열 번호 32의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 32와 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고/지거나, CDRb2는 서열 번호 36의 아미노산 서열 또는 서열 번호 36과 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개, 바람직하게는 5개 이하, 더욱 바람직하게는 4개 이하, 더욱 더 바람직하게는 3개 이하의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 상기 정의된 바와 같은 CDRa1, CDRb1, 및 선택적으로 CDRa2 및 CDRb2를 포함하고, CDRa3은 서열 번호 33의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 33과 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRb3은 아미노산 서열 ASSX₁GX₂X₃DX₄QY(서열 번호 327)(여기서 X₁은 P, A 또는 T이고, 바람직하게는 P이고, X₂는 A 또는 S이고, 바람직하게는 A이고, X₃은 T 또는 I이고, X₄는 T, K 또는 A이고, 바람직하게는 K 또는 A이고, 더욱 바람직하게는 K임), 또는 서열 번호 327과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 상기 정의된 바와 같은 CDRa1, CDRb1, 및 선택적으로 CDRa2 및 CDRb2를 포함하고, CDRa3은 서열 번호 34의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 34와 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRb3은 아미노산 서열 ASSX₁GX₂X₃DX₄QY(서열 번호 327)(여기서 X₁은 P, A 또는 T이고, 바람직하게는 P이

고, X_2 는 A 또는 S이고, 바람직하게는 A이고, X_3 은 T 또는 I이고, X_4 는 T, K 또는 A이고, 바람직하게는 K 또는 A이고, 더욱 바람직하게는 K임), 또는 서열 번호 327과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0179] 바람직한 실시양태에서, CDRb3은 ASSPGX₂X₃DX₄QY(서열 번호 364)(여기서 X_2 는 A 또는 S이고, 바람직하게는 A이고, X_3 은 T 또는 I이고, X_4 는 T, K 또는 A이고, 바람직하게는 K 또는 A이고, 더욱 바람직하게는 K임), 또는 서열 번호 364와 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0180] 바람직한 실시양태에서, CDRb3은 ASSPGX₂TDX₄QY(서열 번호 363)의 아미노산 서열(여기서 X_2 는 A 또는 S이고, 바람직하게는 A이고, X_4 는 T, K 또는 A이고, 바람직하게는 K 또는 A이고, 더욱 바람직하게는 K임), 또는 서열 번호 363과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0181] 다른 바람직한 실시양태에서, CDRb3은 ASSPGAX₃DX₄QY(서열 번호 365)의 아미노산 서열(여기서 X_3 은 T 또는 I이고, 바람직하게는 I이고, X_4 는 K 또는 A이고, 바람직하게는 K임), 또는 서열 번호 365와 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0182] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 상기 정의된 바와 같은 CDRa1, CDRb1, 및 선택적으로 CDRa2 및 CDRb2를 포함하고, CDRa3은 서열 번호 33의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 33과 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRb3은 서열 번호 48의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 48과 1, 2, 3 또는 4개, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0183] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 상기 정의된 바와 같은 CDRa1, CDRb1, 및 선택적으로 CDRa2 및 CDRb2를 포함하고, CDRa3은 서열 번호 33의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 33과 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRb3은 서열 번호 48 또는 서열 번호 283, 또는 서열 번호 281, 또는 서열 번호 297의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 48, 서열 번호 297, 서열 번호 281 또는 서열 번호 283과 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0184] 바람직한 실시양태에서, CDRa1, CDRa3, CDRb1, CDRb3 및 선택적으로 CDRa2 및 CDRb2는 각각 서열 번호 16, 서열 번호 33 또는 34, 서열 번호 10, 서열 번호 327, 서열 번호 32 및 서열 번호 36과 2개 이하, 바람직하게는 1개 이하의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이하고, 바람직한 실시양태에서, CDR에서의 아미노산 치환은 보존적 치환이다.

[0185] 가변 도메인 V_A 와 가변 도메인 V_B 는 함께 MHC 단백질과 복합체화된 PRAME-004 항원성 펩타이드에 결합하는 항원 결합 부위를 형성한다. 이하, 이 항원 결합 부위를 "제1 항원 결합 부위"라고도 칭하는 경우가 있다.

[0186] CDRa1, CDRa2 및 CDRa3은 TCR α -사슬 가변 도메인에서 유래되고 CDRb1, CDRb2 및 CDRb3은 TCR β -사슬 가변 도메인에서 유래된다.

[0187] CDR 외에도 V_A 및 V_B 는 골격구조 영역(FR)을 포함한다. FR 서열은 TCR-유래되고, 즉 TCR α -, β -, γ -, δ -사슬 가변 도메인으로부터 유래되거나, 항체 가변 도메인으로부터 유래될 수 있다. 하나의 예에서, V_A 는 항체 경쇄 가변 도메인의 FR 서열을 포함하므로 (FR1-L)-(CDRa1)-(FR2-L)-(CDRa2)-(FR3-L)-(CDRa3)-(FR4-L)로 기재될 수 있고, V_B 는 항체 중쇄 가변 도메인의 FR 서열을 포함하므로 (FR1-H)-(CDRb1)-(FR2-H)-(CDRb2)-(FR3-H)-(CDRb3)-(FR4-H)로 기재될 수 있다. V_A 는 α - 또는 γ -, 바람직하게는 α -사슬 가변 도메인의 FR 서열을 포함하는 것이 바람직하며 따라서 (FR1-a)-(CDRa1)-(FR2-a)-(CDRa2)-(FR3-a)-(CDRa3)-(FR4-a)로 기재될 수 있고, V_B 는 β - 또는 δ -, 바람직하게는 β -사슬 가변 도메인의 FR 서열을 포함하고, 따라서 (FR1-b)-(CDRb1)-(FR2-b)-(CDRb2)-(FR3-b)-(CDRb3)-(FR4-b)로 기재될 수 있다. 전체 V_A 도메인이 TCR α -사슬로부터 유래되는 경우,

V_A 는 V_a 로 지칭될 수도 있다. 전체 V_B 도메인이 TCR β -사슬로부터 유래되는 경우, V_B 는 V_β 로도 지칭될 수 있다.

- [0188] 일부 실시양태에서,
- [0189] - IMGT에 따른 CDRa1의 위치 27은 V이거나, L, I, M, F, A, T, N, Q, H, E, D 및 S로부터 선택된 아미노산, 특히 T, N, S 및 I로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0190] - IMGT에 따른 CDRa1의 위치 28은 K이거나, R, Q, H, N, A, V, S, G, L, I 및 T로부터 선택된 아미노산, 특히 R, A 및 S로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0191] - IMGT에 따른 CDRa1의 위치 38은 D이거나, E, N, Q, H, K 및 R로부터 선택된 아미노산, 특히 N으로 치환되고,
- [0192] - IMGT에 따른 CDRa2의 위치 64는 K이거나, R, Q, H, N, T, V, A, L, I, M 및 F로부터 선택된 아미노산, 특히 R, T 및 V로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0193] - IMGT에 따른 CDRa3의 위치 114는 L 또는 Y이거나, M, W, H, Q, A, I, K, R, V, D, E, F 및 N으로부터 선택된 아미노산, 특히 H, Q, A, I, K, R, V, D, E, F 및 N, 더욱 특히 H, Q, A 및 I로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0194] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 56은 F이거나, Y, M, L, W, H, V, I 및 A로부터 선택된 아미노산, 특히 Y, M 및 L로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0195] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 57은 Q이거나, N, R, D, E, Q, H, K 및 K로부터 선택된 아미노산, 특히 N으로 치환되지만, 단 위치 57의 아미노산은 위치 63의 아미노산이 T 또는 S인 경우 N이 아니고,
- [0196] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 58은 N이거나, Q, H, D, K, R, S 및 T로부터 선택된 아미노산, 특히 S로 치환되고,
- [0197] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 63은 T이거나, S, V, A, D, Q 및 E로부터 선택된 아미노산, 특히 S 및 E로부터 선택된 아미노산으로 치환되지만, 단 위치 63의 아미노산은 위치 57의 아미노산이 N인 경우 T 또는 S가 아니고,
- [0198] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 64는 A이거나, V, L, I, S, G 및 T로부터 선택된 아미노산, 특히 T로 치환되고,
- [0199] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 65는 V이거나, L, I, M, A, T, F 및 S로부터 선택된 아미노산, 특히 I, L 및 T로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0200] - IMGT에 따른 CDRb3의 위치 108은 P, A 또는 T이거나, V, L, I, S, G, R, K, N 및 Q로부터 선택된 아미노산, 특히 R 및 S로부터 선택된 아미노산에 의해 치환되지만, 단 위치 108의 아미노산은 위치 110의 아미노산이 T 또는 S인 경우 N이 아니고,
- [0201] - IMGT에 따른 CDRb3의 위치 110은 A 또는 S이거나, V, L, I, G, T 및 C로부터 선택된 아미노산, 특히 T로 치환되지만, 단 위치 110의 아미노산은 위치 108의 아미노산이 N인 경우 T 또는 S가 아니고,
- [0202] - IMGT에 따른 CDRb3의 위치 113은 T 또는 I이거나, V, L, I, G 및 T로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0203] - IMGT에 따른 CDRb3의 위치 115는 T, K 또는 A이거나, G, L, I, V, R, Q, N, Y, H, E 및 F로부터 선택된 아미노산, 특히 L, I, V, R, Q, N, Y, H, E 및 F로부터 선택된 아미노산, 더욱 특히 L, I, V 및 R로부터 선택된 아미노산으로 치환된다.
- [0204] 일부 실시양태에서,
- [0205] - CDRa1은 아미노산 서열 $X_1X_2EFQX_3$ (서열 번호 334)을 포함하거나 이로 이루어지고, 여기서 X_1 은 V, T, N, I 또는 S이고, 바람직하게는 V, T 또는 N이고, 가장 바람직하게는 V이고, X_2 는 K, R, S 또는 A이고, 더욱 바람직하게는 K 또는 R이고, 가장 바람직하게는 K이고, X_3 은 D 또는 N이고, 바람직하게는 D이고,
- [0206] - CDRa2는 아미노산 서열 $FGPYGX_1E$ (서열 번호 335)를 포함하거나 이로 이루어지고, 여기서 X_1 은 K, R, T 또는 V이고, 바람직하게는 K 또는 R이고, 가장 바람직하게는 K이고,
- [0207] - CDRa3은 아미노산 서열 $ALYNNX_1DMR$ (서열 번호 336)을 포함하거나 이로 이루어지고, 여기서 X_1 은 L, Y, H, Q, A, I, K, R, V, D, E, F 또는 N이고, 바람직하게는 L, Y, H, Q, A, I, K 또는 R이고, 더욱 바람직하게는 L, Y,

H, Q 또는 A이고, 가장 바람직하게는 L 또는 Y이고,

- [0208] - CDRb1은 바람직하게는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0209] - CDRb2는 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ 을 포함하거나 이로 이루어지고, 여기서 X_1 은 F, Y, M 또는 L이고, 바람직하게는 F 또는 Y이고, 가장 바람직하게는 F이고, X_2 는 Q 또는 N이고, 바람직하게는 Q이고(X_2 가 N인 경우 X_3 은 또한 N임), X_3 은 N 또는 S이고, 바람직하게는 N이고, X_4 는 T, S 또는 E이고, 바람직하게는 T 또는 S이고, 가장 바람직하게는 T이고(X_4 가 S인 경우 X_2 는 Q임)이고, X_5 는 A 또는 T이고, 바람직하게는 A이고, X_6 은 V, I, L 또는 T이고, 바람직하게는 V 또는 I이고, 가장 바람직하게는 V이고(서열 번호 337), 더욱 바람직하게는 CDRb2는 아미노산 서열 $X_1QX_3TX_5X_6$ (서열 번호 359)을 포함하거나 이로 이루어지고, 여기서 X_1 은 F, Y, M 또는 L이고, 바람직하게는 F 또는 Y이고, 가장 바람직하게는 F이고, X_3 은 N 또는 S, 바람직하게는 N이고, X_5 는 A 또는 T이고, 바람직하게는 A이고, X_6 은 V, I, L 또는 T이고, 바람직하게는 V 또는 I이고, 가장 바람직하게는 V이고,
- [0210] - CDRb3은 아미노산 서열 $ASSX_1GX_2X_3DX_4QY$ (서열 번호 338)를 포함하거나 이로 이루어지고, 여기서 X_1 은 P, R, A, T 또는 S이고, 바람직하게는 P, T 또는 A이고, 가장 바람직하게는 P이고, X_2 는 A 또는 S이고, 바람직하게는 A이고, X_3 은 T 또는 I이고, 바람직하게는 T이고, X_4 는 K, A, L, I, V, R, Q, N, Y, T, H, E 또는 F이고, 바람직하게는 K, A, L, I, V, R, Q, N 또는 Y이고, 더욱 바람직하게는 K, A, L, I, V 또는 R이고, 가장 바람직하게는 K 또는 A이다.
- [0211] 일부 실시양태에서,
- [0212] - CDRa1은 서열 번호 16, 서열 번호 17, 서열 번호 18, 서열 번호 19, 서열 번호 20, 서열 번호 21, 서열 번호 22, 서열 번호 23, 서열 번호 24, 서열 번호 25, 서열 번호 26, 서열 번호 27 및 서열 번호 28로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0213] - CDRa2는 서열 번호 32, 서열 번호 30, 서열 번호 31 및 서열 번호 29로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0214] - CDRa3은 서열 번호 33, 서열 번호 34, 서열 번호 227, 서열 번호 233, 서열 번호 219, 서열 번호 229, 서열 번호 231, 서열 번호 235, 서열 번호 237, 서열 번호 221, 서열 번호 223, 서열 번호 225 및 서열 번호 9로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0215] - CDRb1은 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0216] - CDRb2는 서열 번호 36, 서열 번호 37, 서열 번호 38, 서열 번호 39, 서열 번호 40, 서열 번호 41, 서열 번호 42, 서열 번호 43, 서열 번호 44 및 서열 번호 35로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고/지거나,
- [0217] - CDRb3은 서열 번호 46, 서열 번호 47, 서열 번호 48, 서열 번호 49, 서열 번호 239, 서열 번호 241, 서열 번호 243, 서열 번호 245, 서열 번호 247, 서열 번호 249, 서열 번호 251, 서열 번호 253, 서열 번호 255, 서열 번호 257, 서열 번호 259, 서열 번호 261, 서열 번호 263, 서열 번호 265, 서열 번호 267, 서열 번호 273, 서열 번호 275, 서열 번호 277, 서열 번호 279, 서열 번호 281, 서열 번호 283, 서열 번호 292, 서열 번호 293, 서열 번호 294, 서열 번호 297, 서열 번호 298, 서열 번호 301, 서열 번호 302, 서열 번호 271 및 서열 번호 269로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0218] 바람직하게는, 항원 결합 단백질은 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 34의 CDRa3, 서열 번호 10의 CDRb1, 서열 번호 48 또는 292의 CDRb3, 및 선택적으로 서열 번호 32의 CDRa2, 및 서열 번호 36의 CDRb2를 포함한다.
- [0219] 한 바람직한 예에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 34의 CDRa3, 서열 번호 10의 CDRb1, 및 서열 번호 48의 CDRb3, 및 선택적으로 서열 번호 2의 CDRa2 및 서열 번호 36의 CDRb2를 포함한다. 따라서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 34의 CDRa3, 서열 번호 10의 CDRb1, 서열 번호 48의 CDRb3, 서열 번호 32의 CDRa2, 및 서열 번호 36의 CDRb2를 포함할 수 있다.
- [0220] 또 다른 바람직한 예에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 34의 CDRa3, 서열 번호 10의 CDRb1, 및 서열 번호 292의 CDRb3, 및 선택적으로 서열 번호 32의 CDRa2 및 서열 번호 36의 CDRb2를 포함한다. 따라서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 34의 CDRa3, 서열 번호 10의 CDRb1, 서열 번호

292의 CDRb3, 서열 번호 32의 CDRa2, 및 서열 번호 36의 CDRb2를 포함할 수 있다.

- [0221] 항원 결합 단백질은 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 33, 서열 번호 34, 또는 서열 번호 9의 CDRa3, 서열 번호 10의 CDRb1, 서열 번호 48, 서열 번호 49, 서열 번호 47, 서열 번호 281, 서열 번호 292, 서열 번호 294, 서열 번호 297, 서열 번호 298, 서열 번호 301 또는 서열 번호 283의 CDRb3, 및 선택적으로 서열 번호 32의 CDRa2, 및 서열 번호 36의 CDRb2를 변형 없이 포함하는 것이 바람직하다.
- [0222] 일부 실시양태에서, PRAME 항원성 펩타이드는 서열 번호 50으로 이루어진다.
- [0223] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 MHC 단백질과 복합체를 이루는 서열 번호 50의 아미노산 서열에 특이적으로 결합한다.
- [0224] 일부 실시양태에서, MHC 단백질은 MHC 클래스 I HLA 단백질, 예컨대 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C, 바람직하게는 HLA-A, 더욱 바람직하게는 HLA-A*02이다.
- [0225] 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 PRAME-004 항원성 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합한다. 더욱 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 PRAME-004 항원성 펩타이드의 기능성 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [0226] 본 발명자들은 본 발명의 항원 결합 단백질에 의한 결합과 관련된 PRAME-004의 잔기를 식별하기 위해 실험을 수행하였다(도 5, 표 4, 10, 12, 16). 그 결과, 본 발명자들은 서열 번호 50의 아미노산 위치 3, 5, 6, 7 및 8이 결합과 관련이 있음을 확인할 수 있었다. 위치 3의 아미노산은 본 발명의 항원 결합 단백질에 의해 강력하게 인식된다. 위치 5의 아미노산도 강하게 인식된다. 가장 강력하게 인식되는 것은 위치 7의 아미노산이다. 위치 6과 8의 아미노산은 미미한 기여를 하였다. 서열 번호 50의 위치 3, 5 및 7 및 선택적으로 6 및 8은 본원에서 PRAME-004의 "결합 모티프"로도 지칭된다. 당업자는 정확한 에피토프 또는 기능성 에피토프의 결정이 사용된 방법 및 선택된 컷오프 값에 따라 약간 달라질 수 있다는 것을 인식한다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 위치 3, 5, 6, 7 및 8, 특히 3, 5 및 7로 이루어진 군으로부터 선택된 3, 4 또는 5개의 아미노산 위치를 포함하거나 이로 이루어진 기능성 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 아미노산 위치 3, 5 및 7을 포함하는 기능성 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 아미노산 위치 3, 5, 및 7, 또는 3, 5, 6, 및 7, 또는 3, 5, 7, 및 8 또는 3, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 기능성 에피토프에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 서열 번호 50의 아미노산 위치 1 및 4에 결합하지 않는다. 즉, 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 아미노산 위치 3, 5 및 7, 및 선택적으로 6 및/또는 8에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 1 또는 4에 결합하지 않으며, 바람직하게는 MHC 단백질, 특히 HLA 단백질, 더욱 특히 HLA-A, 더욱 더 특히 HLA-A*02와 복합체를 이룬다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 위치 3, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 아미노산 위치를 포함하는 기능성 에피토프에 특이적으로 결합하지만, 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 아미노산 위치 1 및 4에 결합하지 않는다. 한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 6 또는 7개의 아미노산 위치를 포함하거나 이로 이루어진 기능성 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [0228] 적어도 하나의 위치가 치환된 서열 번호 50에 따른 아미노산 서열은 본 명세서와 관련하여 "PRAME 변이체 서열"로 지칭된다. 특히, 한 위치가 알라닌으로 치환된다(서열 번호 318-324). PRAME 변이체 서열을 갖는 펩타이드는 본원에서 PRAME 변이체 펩타이드로도 지칭된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 PRAME 변이체 펩타이드에 결합하고, 여기서 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 중 적어도 하나, 특히 위치 3, 5, 6, 7 및 8, 특히 위치 3, 5 및 7 중 하나는 MHC 단백질과의 복합체에서 알라닌으로 치환되어 친화도가 감소되고, 특히 K_D 가 서열 번호 50의 PRAME 항원성 펩타이드로의 결합에 대한 K_D 와 비교하여 ≥ 2 , ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 20 , 또는 ≥ 30 배 증가한다. 바람직하게는, K_D 는 상기 정의의 섹션에 명시된 바와 같이 결정된다.
- [0229] 본 발명의 항원 결합 단백질, 특히 이중특이적 항원 결합 단백질, 더욱 특히 TCER(등록상표) 형식에 사용될 경우, 본 발명자들에 의해 식별된 CDR 아미노산 서열은 특히 기준 단백질과 비교하여 항원 결합 단백질의 결합 친화도, 안정성 및 특이성을 증가시킨다.
- [0230] 본 명세서에서 "기준 단백질"은 본 발명의 항원 결합 단백질과 비교되는 단백질을 지칭한다. 본 발명의 항원 결합 단백질과 기준 단백질의 비교는 유사하고, 바람직하게는 동일한 실험 조건 하에, 바람직하게는 동시에 수

행된다. 이러한 기준 단백질은 국제 특허출원 공개공보 WO 제2018/172533호에 개시된 부모/야생형 TCR R11P3D3의 CDR을 포함하는 항원 결합 단백질일 수 있다. 기준 단백질은 비교되는 항원 결합 단백질과 동일한 형식인 것이 바람직하다. 항원 결합 단백질이 scTCR인 경우, 적합한 기준 단백질은 안정화 돌연변이를 포함하는 TCR R11P3D3의 가변 도메인을 포함하는 scTCR R11P3D3SD(서열 번호 6)이다. 예를 들어, 기준 단백질은 TCR R11P3D3의 CDR을 포함하는 본원에 기재된 TCER(등록상표)일 수 있다. 대안적으로, 기준 단백질은 "CDR6"의 CDR을 포함하는 항원 결합 단백질, 예를 들어 TCER(등록상표)이다. "CDR6"의 CDR은 아미노산 서열 DRGSQS(서열 번호 339)의 CDRa1, 아미노산 서열 IYSNGD(서열 번호 340)의 CDRa2, 아미노산 서열 AAVINDNQGGILT(서열 번호 341)의 CDRa3, 아미노산 서열 PGHRA(서열 번호 342)의 CDRb1, 아미노산 서열 YVHGEE(서열 번호 343)의 CDRb2, 및 아미노산 서열 ASSPWSPNVQY(서열 번호 344)의 CDRb3이다. 기준 단백질은 서열 번호 153을 포함하거나 이로 이루어진 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 154를 포함하거나 이로 이루어진 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 CDR6 TCER(등록상표)(TPP-1109)일 수 있다. TPP-1109는 UCHT1(V17) 모집자는 서열 번호 108 및 109에 상응한다. 더욱이, 기준 단백질은 서열 번호 357을 포함하거나 이로 이루어진 폴리펩타이드 사슬을 갖는 CDR6 scTCR일 수 있다. 본 발명자들은 실시예에서 CDR6, 특히 TCER(등록상표) TPP-1109의 CDR을 포함하는 항원 결합 단백질이 PRAME-004 항원성 펩타이드의 위치 5,6,7 및 8에서 아미노산에 결합하지만 2 및 3에서는 결합하지 않음을 보여준다(표 16). 따라서, CDR6의 CDR을 포함하는 항원 결합 단백질은 PRAME-004 항원성 펩타이드의 아미노산 3에 결합하지 않지만, 반대로 이는 본 발명의 항원 결합 단백질에 의해 강하게 결합/인식된다.

- [0231] 친화도
- [0232] 본 발명의 항원 결합 단백질은 PRAME-004:MHC 복합체에 대한 증가된 친화도를 제공하도록 선택된 CDR 서열을 포함한다(도 2, 표 3). 실시예(표 4, 8, 10, 12, 15 및 16)에서 알 수 있듯이, 본 발명의 항원 결합 단백질은 높은 친화도로, 특히 $\leq 50\text{nM}$, $\leq 10\text{nM}$, $\leq 5\text{nM}$ 또는 $\leq 3\text{nM}$ 의 K_D 로 PRAME-004:MHC 복합체에 결합한다.
- [0233] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 특히 기준 단백질과 비교하여 증가된 친화도를 갖는다.
- [0234] 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 아미노산 서열과 HLA 분자, 바람직하게는 HLA-A*02를 포함하거나 이로 이루어진 PRAME 펩타이드의 복합체에 $\leq 100\text{nM}$, $\leq 50\text{nM}$, $\leq 10\text{nM}$, 바람직하게는 $\leq 5\text{nM}$, 더욱 바람직하게는 $\leq 3\text{nM}$, 예를 들어 10pM 내지 100nM, 10pM 내지 50nM, 10pM 내지 10nM, 10pM 내지 5nM, 10pM 내지 3nM의 K_D 로 결합한다.
- [0235] 한 예에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 scTCR-Fab이고 서열 번호 50의 아미노산 서열과 HLA 분자, 바람직하게는 HLA-A*02를 포함하거나 이로 이루어진 PRAME 펩타이드의 복합체에 $\leq 100\text{nM}$, $\leq 50\text{nM}$, $\leq 40\text{nM}$, $\leq 30\text{nM}$, $\leq 20\text{nM}$, $\leq 15\text{nM}$, 바람직하게는 $\leq 15\text{nM}$, 예를 들어 10pM 내지 100nM, 10pM 내지 50nM, 10pM 내지 20nM, 5nM 내지 20nM의 K_D 로 결합한다.
- [0236] 하나의 추가 예에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 TCER이고 서열 번호 50의 아미노산 서열과 HLA 분자, 바람직하게는 HLA-A*02를 포함하거나 이로 구성된 PRAME 펩타이드의 복합체에 $\leq 100\text{nM}$, $\leq 50\text{nM}$, $\leq 10\text{nM}$, 바람직하게는 $\leq 5\text{nM}$, 더욱 바람직하게는 $\leq 3\text{nM}$, 예를 들어 10pM 내지 100nM, 10pM 내지 50nM, 10pM 내지 10nM, 10pM 내지 5nM, 10pM 내지 3nM의 K_D 로 결합한다.
- [0237] K_D 와 같은 친화도를 측정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명(SPR) 및 바이오층 간섭계를 포함한다. K_D 를 결정하는 예시적인 방법도 실시예 섹션에 설명되어 있다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 사용된 완충액, 단백질의 농도와 같은 실험에 사용된 실험 조건은 결과에 큰 영향을 미칠 수 있다.
- [0238] 따라서, 한 예에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 예를 들어 TCER(등록상표)로 발현되고 HLA-A*02:PRAME-004 단량체에 대한 결합 친화도에 대해 분석된다. 전형적으로 측정은 제조업체가 권고하는 설정을 사용하여 옥텟 RED384 시스템에서 수행된다. 간략하게, 결합 동역학은 전형적으로 완충액으로서, 예를 들어 PBS, 0.05% 트윈-20, 0.1% BSA를 사용하여 30°C, 및 예를 들어 1000rpm의 진탕 속도에서 측정되었다. TCER(등록상표)의 연속 희석액을 분석하기 전에 펩타이드-HLA 복합체, 특히 HLA-A*02/PRAME-004 복합체는 HIS1K와 같은 바이오센서에 로딩되었다.
- [0239] 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 발명의 항원 결합 단백질은 서열 번호 50의 아미노산 서열과 HLA 분자, 바람

직하게는 HLA-A*02를 포함하거나 이로 이루어진 PRAME 항원성 펩타이드의 복합체에 특이적으로 결합한다. 항원 결합 단백질이 T 세포에서 발현되는 TCR인 경우, 상기 복합체에 대한 항원 결합 단백질의 결합은 결합 시 면역 반응을 유발할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 면역 반응을 유도하며, 바람직하게는 면역 반응은 인터페론 감마(IFN γ) 수준의 증가를 특징으로 한다.

[0240] 수율

[0241] 본 발명자들은 실시예(표 5, 6, 7, 9, 11 및 14)에서 항원 결합 단백질이 높은 최종 생성물 수율, 특히 $\geq 1\text{mg}/\ell$, $\geq 1.5\text{mg}/\ell$, $\geq 2\text{mg}/\ell$, $\geq 5\text{mg}/\ell$, $\geq 10\text{mg}/\ell$, $\geq 15\text{mg}/\ell$, $\geq 20\text{mg}/\ell$, $\geq 30\text{mg}/\ell$, $\geq 40\text{mg}/\ell$, $\geq 50\text{mg}/\ell$, $\geq 60\text{mg}/\ell$ 의 수율을 갖는다는 것을 입증한다.

[0242] 본 발명자들은 실시예(표 5, 6, 7, 9, 11 및 14)에서 항원 결합 단백질이 높은 최종 생성물 수율, 특히 기준 단백질과 비교하여, 보다 특히 동일한 조건에서 발현된 "CDR6"의 CDR을 포함하는 항원 결합 단백질과 비교하여 증가된 수율을 가짐을 입증한다.

[0243] 한 예에서, 항원 결합 단백질은 scTCR-Fab(실시예 2에 설명됨)이며 생성물 수율은 $\geq 8\text{mg}/\ell$, $\geq 10\text{mg}/\ell$, $\geq 15\text{mg}/\ell$, $\geq 20\text{mg}/\ell$, $\geq 30\text{mg}/\ell$, $\geq 40\text{mg}/\ell$, $\geq 50\text{mg}/\ell$, $\geq 60\text{mg}/\ell$, $\geq 70\text{mg}/\ell$, 예컨대 $8\text{mg}/\ell$ 내지 $85\text{mg}/\ell$, $10\text{mg}/\ell$ 내지 $85\text{mg}/\ell$, $14\text{mg}/\ell$ 내지 $85\text{mg}/\ell$, $50\text{mg}/\ell$ 내지 $85\text{mg}/\ell$ 이다.

[0244] 서로에 있어서, 항원 결합 단백질은 모집자 UCHT1V17의 VL 및 VH를 포함하는 TCER이고 제품 수율은 $\geq 10\text{mg}/\ell$, $\geq 12\text{mg}/\ell$, $\geq 15\text{mg}/\ell$, $\geq 16\text{mg}/\ell$, $\geq 17\text{mg}/\ell$, $\geq 18\text{mg}/\ell$ 이고, 바람직하게는 $15\text{mg}/\ell$, 예컨대 $10\text{mg}/\ell$ 내지 $30\text{mg}/\ell$, $15\text{mg}/\ell$ 내지 $25\text{mg}/\ell$, $15\text{mg}/\ell$ 내지 $30\text{mg}/\ell$, 바람직하게는 $15\text{mg}/\ell$ 내지 $30\text{mg}/\ell$ 이다.

[0245] 최종 생성물 수율은 전형적으로 형질감염 후 10 내지 11일 후에 결정된다. 생성물 수율을 측정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 한 예시적인 절차가 실시예 섹션에 설명되어 있다.

[0246] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 동일한 조건에서 발현될 때 특히 기준 단백질과 비교하여 개선된 수율을 갖는다.

[0247] 안정성

[0248] 본 발명자들은 실시예(표 5, 6, 7, 9, 11 및 14)에서 항원 결합 단백질이 높은 안정성을 가짐을 입증하였다.

[0249] 본 발명과 관련하여 용어 "안정성"은 물리적 안정성을 지칭하며, 당업계에 기재되고 예를 들어 문헌[펩타이드 및 단백질 약물 전달(Peptide and Protein Drug Delivery), 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, NY, Pubs. (1991)] 및 존스(Jones, A.) 등의 문헌[Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90(1993)]에서 검토되는 다양한 분석 기술을 사용하여 정성적으로 및/또는 정량적으로 평가될 수 있다. 안정성을 측정하기 위해, 본 발명의 항원 결합 단백질을 포함하는 샘플을 안정성 연구에서 테스트할 수 있으며, 여기서 샘플은 선택된 기간 동안 스트레스 조건에 노출된 후 적절한 분석 기술을 사용하여 화학적 및 물리적 안정성에 대한 정량적 및 선택적으로 정성적 분석이 뒤따른다. 본 발명과 관련하여, 이러한 방법은 특히 탁도 측정[예: 동적 광 산란(DLS: dynamic light scattering) 또는 광 차폐(LO: light obscuration)] 및/또는 육안 검사(예: 색상 및 투명도 결정)를 통한 응집체 형성 평가[예: 크기 배제 크로마토그래피(SEC: size exclusion chromatography) 사용]를 지칭한다. 아래에 정의된 바와 같이 응집이 적을 때 샘플은 안정적인 것으로 간주된다.

[0250] 본 발명과 관련하여, 개선된 안정성은 예를 들어 열 스트레스에 노출될 때 증가된 물리적 안정성을 지칭한다. 따라서 새로 개발된 본 발명의 항원 결합 단백질은 기준 단백질보다 스트레스 조건, 특히 열 스트레스를 더 잘 견딜 수 있다.

[0251] "낮은 응집"은 예를 들어 PBS와 같은 완충액 중에서 14일 동안 40°C 의 온도와 같은 스트레스 조건에 노출된 후, 전형적으로 PBS와 같은 완충액에서 SEC-HPLC와 같은 SEC로 측정할 때, 항원 결합 단백질을 포함하는 샘플이 $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ 의 단량체 함량, 예를 들어 94% 내지 99%, 95% 내지 99%, 96% 내지 99%, 97% 내지 99%의 단량체 함량을 가짐을 의미한다. SEC의 경우, 단량체 함량의 1%, 2%, 3%, 4%, 바람직하게는 1 또는 2%, 더욱 바람직하게는 1%의 차이는 사용된 컬럼, 작동 압력 및 완충액 속도에 의존하여 테스트된 조건 하에서 본 발명과 관련하여 유의하게 상이한 것으로 간주된다. 즉, 기준 항원 결합 단백질이 96%의 단량체 함량을 갖고, 본 발명의 항원 결합 단백질이 97%의 단량체 함량을 갖는 경우, 본 발명의 항원 결합 단백질의 단량체 함량은 현저히 다르므로 동일한 조건에서 측정했을 때 기준 항원 결합 단백질과 비교하여 유의하게 증가하였다.

- [0252] 본 발명자들은 항원 결합 단백질이 안정하고, 특히 PBS와 같은 완충액에서 40℃에서 14일 후 단량체 함량이 $\geq 80\%$, $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$ 임을 입증한다(표 5, 6, 7, 9, 11 및 14).
- [0253] 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 특정 기간 동안 스트레스 조건에 노출되는 경우, 예를 들어 14일 동안 40℃에 노출되는 경우, 특히 기준 단백질과 비교하여 안정하거나 개선된 안정성을 갖는다.
- [0254] 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 특정 기간 동안 스트레스 조건에 노출되는 경우, 예를 들어 14시간 동안 40℃에 노출되는 경우 특히 기준 단백질과 비교하여 응집이 없거나 단지 낮은 응집을 나타내거나 감소된 응집을 나타낸다.
- [0255] 특이성
- [0256] 본 발명자들은 실시예(도 3 내지 6, 표 3, 4, 8, 13, 15)에서 본 발명의 항원 결합 단백질이 표적 항원, 즉 MHC 단백질과 복합체를 이루는, 바람직하게는 HLA-A*02와 복합체를 이루는 서열 번호 50을 포함하는 PRAME 항원성 펩타이드와 높은 특이성을 갖고 결합한다는 것을 입증한다.
- [0257] 진술한 바와 같이, 본 발명자들은 서열 번호 50의 아미노산 위치 3, 5, 6, 7 및 8, 특히 3, 5 및 7이 본 발명의 항원 결합 단백질과 PRAME-004 항원성 펩타이드의 결합, 즉 PRAME-004 항원성 펩타이드의 "결합 모티프"에 대한 결합에 관련된다는 것을 확인했다. 본 발명자들은 예를 들어 PRAME-004의 서열 및/또는 모티프와 유사하여 PRAME-004에 결합하는 항원 결합 단백질에 의해 결합될 위험이 증가된 잠재적인 표적외 펩타이드를 확인하였다.
- [0258] 본 발명과 관련하여, 본원에서 "유사 펩타이드"는 잠재적인 표적외 펩타이드, 즉 상동성 서열 또는 유사한 모티프를 포함하지만 이에 제한되지 않는 생화학적/생물리학적 특성에 기초하여 본 발명의 항원 결합 단백질에 의해 잠재적으로 결합될 수 있는 펩타이드를 지칭한다. 유사 펩타이드는 전형적으로 길이가 8 내지 11개의 아미노산을 포함한다. 본 발명과 관련하여 유사 펩타이드는 전형적으로 제시된 MHC이다. 더욱이, 본 발명과 관련하여 유사 펩타이드는 PRAME-004 항원성 펩타이드의 아미노산 서열과 유사한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드, 더 구체적으로, PRAME-004 항원성 펩타이드의 에피토프와 비교하여 일부 또는 모든 아미노산이 PRAME-004 항원성 펩타이드의 에피토프를 구성하는 아미노산과 동일하고/하거나 유사한 생화학적/생리학적 특성을 갖는 에피토프를 포함하는 펩타이드를 포함한다. 일부 예에서, 본 발명과 관련하여 조사된 유사 펩타이드는 PRAME-004의 결합 관련 위치 내의 유사성 점수 및 정상 조직에서의 적어도 한 번의 검출 요건을 사용하여 종양 및 정상 조직 체서 HLA-A*02 결합 펩타이드[XPRESIDENT(등록상표) 데이터베이스]로부터 선택되었다. MHC 단백질에 의해 제시된 유사 펩타이드에 항원 결합 단백질이 결합하면 부작용이 발생할 수 있다. 이러한 부작용은 2018년 12월 4일자로 출판된 로우델(Lowde11) 등의 문헌[Cytotherapy]에서 보고된 바와 같이 건강한 조직에서 특정 TCR과 유사 펩타이드의 교차 반응성과 같은 "종양외(off-tumor)" 부작용일 수 있다.
- [0259] 특히, 다음 펩타이드는 본 발명과 관련하여 유사 펩타이드이다: TMED9-001(서열 번호 51), CAT-001(서열 번호 52), DDX60L-001(서열 번호 53), LRRC70-001(서열 번호 54), PTPLB-001(서열 번호 55), HDAC5-001(서열 번호 56), VPS13B-002(서열 번호 57), ZNF318-001(서열 번호 58), CCDC51-001(서열 번호 59), IFT17-003(서열 번호 60), DIAPH1-004(서열 번호 62), FADS2-001(서열 번호 63), FRYL-003(서열 번호 64), GIMAP8-001(서열 번호 65), HSF1-001(서열 번호 66), KNT-001(서열 번호 67), MAU-001(서열 번호 68), MCM4-001(서열 번호 69), MPPE1-001(서열 번호 71), MYO1B-002(서열 번호 72), PRR12-001(서열 번호 73), PTRF-003(서열 번호 74), RASGRP1-001(서열 번호 75), SMARCD1-001(서열 번호 76), TGM2-001(서열 번호 77), VAV1-001(서열 번호 78), VIM-009(서열 번호 317), FARSA-001(서열 번호 306), ALOX15B-003(서열 번호 304), FAM114A2-002(서열 번호 305), GPR56-002(서열 번호 307), IGHD-002(서열 번호 308), NOMAP-3-0972(서열 번호 309), NOMAP-3-1265(서열 번호 310), NOMAP-3-1408(서열 번호 311), NOMAP-3-1587(서열 번호 312), NOMAP-3-1768(서열 번호 313), NOMAP-5-0765(서열 번호 314), PDCD10-004(서열 번호 315), TSN-001(서열 번호 316), ARMC9-002(서열 번호 187), CLI-001(서열 번호 188), COPG1-001(서열 번호 190), COPS7A-001(서열 번호 192), EIF-009(서열 번호 194), EXT2-006(서열 번호 196), LMNA-001(서열 번호 198), PKM-005(서열 번호 200), PSMB3-002(서열 번호 202), RPL-007(서열 번호 204), SPATS2L-003(서열 번호 206), SYNE1-002(서열 번호 208), TGM2-002(서열 번호 210) 및 TPR-004(서열 번호 212).
- [0260] "특이성"이라는 용어는 일반적으로 상기 정의된 바와 같은 유사 펩타이드로부터 표적 펩타이드를 구별하는 항원 결합 단백질의 능력을 나타낸다. 달리 말하면, 항원 결합 단백질은 높은 친화도로, 특히 100nM 미만, 50nM 미만, 10nM 미만, 바람직하게는 5nM 미만의 K_D 로 PRAME-004:MHC 복합체에 결합하지만, 유사 펩타이드:MHC 복합체

에 유의하게 결합하지는 않는다.

- [0261] 당업자는 유사 펩타이드 중에서 본 발명의 항원 결합 단백질에 의해 검출가능한 정도로 결합되지 않는 몇몇, 예를 들어 배경 수준을 넘어서는 결합 신호나 기능적 반응이 검출되지 않는 펩타이드가 있을 것이라는 것을 인식하고, 여기서 "배경 수준"은 비상동성의 "유사하지 않은" 펩타이드에 대해 또는 펩타이드의 부재하에 관찰된 결합 신호 또는 기능적 반응을 지칭한다.
- [0262] 다른 유사 펩타이드의 경우 결합력은 매우 낮지만 유의미한 결합은 검출할 수 없다. 이들 후자의 유사 펩타이드는 "잠재적으로 관련이 있는" 유사 펩타이드로 기재될 수도 있다. "유의한 결합이 없다", "유의하게 결합하지 않는다"라는 표현은 항원 결합 단백질이:
- [0263] 1) PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체에 결합하는 K_D 와 비교하여 ≥ 25 , ≥ 30 , ≥ 40 , ≥ 50 , ≥ 75 또는 ≥ 100 배 증가된 K_D 로 (예를 들어 유사 펩타이드:MHC 복합체에) 결합하거나;
- [0264] 2) PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체에 대한 기능적 반응과 비교하여 (예를 들어 유사 펩타이드:MHC 복합체에 대해) 유의하게 감소된 "기능적 반응"을 보여주거나, 또는
- [0265] 3) PRAME-004 펩타이드:MHC 다량체를 사용한 검출과 비교하여 표지된 유사 펩타이드:MHC 다량체를 사용한 검출이 유의하게 감소되었음을 보여줌을 의미한다.
- [0266] 친화도, 특히 K_D 는 바람직하게는 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 바이오층 간섭계(BLI)를 사용하여 측정된다. PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체로의 결합에 대한 K_D 와 비교하여 유사 펩타이드:MHC 복합체로의 결합에 대한 K_D 의 증가는 또한 두 K_D 의 비율로 표현될 수 있다. 예를 들어, 유사 펩타이드:MHC 복합체로의 결합에 대한 K_D 가 PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체로의 결합에 대한 K_D 와 비교하여 100배 증가하는 경우, K_D 비율 "유사 펩타이드/PRAME-004"는 100이다. 당업자는 결합이 너무 약한 경우 유사 펩타이드:MHC 복합체에 대한 친화도를 측정할 수 없다는 것을 인식한다.
- [0267] "기능적 반응"은 기능적 분석, 예를 들어 활성화 분석(예: IFN-감마 방출 분석) 또는 세포독성 분석(예: 아래 실험 섹션에 기재된 LDH 방출 분석)에서 측정된 반응을 지칭한다. IFN-감마 방출 분석은 특정 펩타이드:MHC 복합체에 노출된 T 세포에 의해 방출된 IFN-감마를 측정한다. LDH 방출 분석은 표면에 펩타이드:MHC 복합체를 발현하는 표적 세포로부터 방출되고 이 펩타이드:MHC 복합체에 특이적으로 결합하는 T 세포에 의해 사멸되는 LDH를 측정한다. 결합은 T 세포에 발현된 TCR을 통해 직접적으로 이루어지거나, 펩타이드:MHC 복합체 및 T 세포에 결합하는(즉, T 세포를 모집하는) 가용성 이중특이적 분자를 통해 간접적으로 이루어질 수도 있다. PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체로의 결합에 대한 EC_{50} 과 비교하여 EC_{50} 이 ≥ 25 배, ≥ 30 배, ≥ 40 배, ≥ 50 배, ≥ 75 배, ≥ 100 배, 바람직하게는 ≥ 200 배, ≥ 300 배, ≥ 500 배 또는 ≥ 1000 배 증가하면, IFN-감마 방출 분석에서 기능적 반응이 유의하게 감소한 것으로 간주된다. PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체로의 결합에 대한 EC_{50} 과 비교하여 EC_{50} 이 ≥ 25 배, ≥ 30 배, ≥ 40 배, ≥ 50 배, ≥ 75 배, ≥ 100 배, 바람직하게는 ≥ 200 배, ≥ 300 배, ≥ 500 배 또는 ≥ 1000 배 증가하면, LDH 방출 분석에서 기능적 반응이 유의하게 감소한 것으로 간주된다.
- [0268] 표지된 유사 펩타이드:MHC 다량체를 사용한 검출은 특히 유사 펩타이드:MHC 사량체를 사용한 염색을 지칭하며, 여기서 항원 결합 단백질은 세포, 바람직하게는 효모 세포의 표면에서 발현된다(실시예 1.1 및 1.2). PRAME-004 펩타이드:MHC 사량체로 염색된 양성(즉, 염색된) 세포 수가 총 세포 수의 $\leq 5\%$, $\leq 3\%$ 또는 $\leq 1\%$ 이거나 양성 세포 수가 $\leq 10\%$, $\leq 5\%$ 또는 $\leq 2.5\%$ 인 경우, 또는 EC_{50} 이 ≥ 50 배, ≥ 75 배, ≥ 100 배, ≥ 150 배, ≥ 200 배 감소된 경우, 검출이 유의하게 감소된 것으로 간주된다.
- [0269] 본 발명의 항원 결합 단백질은 유사 펩타이드에 대한 결합을 피하면서 표적 펩타이드에 대해 높은 친화도를 갖도록 조작된다. 유사 펩타이드에 결합하면 정상 조직에 존재할 때 부작용의 위험이 증가하므로 이는 본 발명의 항원 결합 단백질의 중요한 이점이다. 따라서, 본 발명의 항원 결합 단백질이 유사 펩타이드와 낮은 친화도로만 결합한다는 사실은 안전성과 관련하여 이를 유망한 항암 치료제가 되도록 한다.
- [0270] 본 발명자들은 항원 결합 단백질, 특히 TCER(등록상표) 분자가 LDH 방출 분석에 의해 표적 펩타이드 PRAME-004가 로딩된 T2 세포에서 세포용해를 일으킨다는 것을 입증한다(표 17). 본 발명자들은 항원 결합 단백질, 특히 TCER(등록상표) 분자가 LDH 방출 분석에 의해 PRAME-양성 종양 세포주에서 세포 용해를 일으키는 반면, PRAME-음성 종양 세포주는 TCER(등록상표) 분자와의 공동 배양에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 추가로 입증

한다(도 7-9). 이러한 시험관내 실험은 본 발명의 항원 결합 단백질의 안전성을 추가로 입증하고 세포독성 효과가 PRAME-양성 종양 조직에 대해 고도로 선택적이라는 것을 입증한다. 따라서 본 발명의 분자는 유리한 안전성 프로파일을 보여준다.

[0271] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 MHC와 복합체를 이루는 TMED9-001, CAT-001, DDX60L-001, LRRC70-001, PTPLB-001, HDAC5-001, VPS13B-002, ZNF318-001, CCDC51-001, IFT17-003, DIAPH1-004, FADS2-001, FRYL-003, GIMAP8-001, HSF1-001, KNT-001, MAU-001, MCM4-001, MPPE1-001, MYO1B-002, PRR12-001, PTRF-003, RASGRP1-001, SMARCD1-001, TGM2-001, VAV 1-001, VIM-009, FARSA-001, ALOX15B-003, FAM114A2-002, GPR56-002, IGHD-002, NOMAP-3-0972, NOMAP-3-1265, NOMAP-3-1408, NOMAP-3-1587, NOMAP-3-1768, NOMAP-5-0765, PDCD10-004, TSN-001, ARMC9-002, CLI-001, COPG1-001, COPS7A-001, EIF-009, EXT2-006, LMNA-001, PKM-005, PSMB3-002, RPL-007, SPATS2L-003, SYNE1-002, TGM2-002 및 TPR-004로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 20개의 또는 모든 유사 펩타이드에 유의하게 결합하지 않는다

[0272] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 MHC와 복합체를 이루는 IFT17-003에 유의하게 결합하지 않는다.

[0273] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체에 대한 기능적 반응과 비교하여 MHC와 복합체를 이루는 TMED9-001, CAT-001, DDX60L-001, LRRC70-001, PTPLB-001, HDAC5-001, VPS13B-002, ZNF318-001, CCDC51-001, IFT17-003, DIAPH1-004, FADS2-001, FRYL-003, GIMAP8-001, HSF1-001, KNT-001, MAU-001, MCM4-001, MPPE1-001, MYO1B-002, PRR12-001, PTRF-003, RASGRP1-001, SMARCD1-001, TGM2-001, VAV1-001, VIM-009, FARSA-001, ALOX15B-003, FAM114A2-002, GPR56-002, IGHD-002, NOMAP-3-0972, NOMAP-3-1265, NOMAP-3-1408, NOMAP-3-1587, NOMAP-3-1768, NOMAP-5-0765, PDCD10-004, TSN-001, ARMC9-002, CLI-001, COPG1-001, COPS7A-001, EIF-009, EXT2-006, LMNA-001, PKM-005, PSMB3-002, RPL-007, SPATS2L-003, SYNE1-002, TGM2-002 및 TPR-004로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 20개의 또는 모든 유사 펩타이드에 대해 상당히 감소된 기능적 반응을 나타낸다. 한 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체에 대한 기능적 반응과 비교하여 MHC와 복합체를 이루는 IFT17-003에 대해 유의하게 감소된 기능적 반응을 나타낸다.

[0274] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질, 특히 가용성 이중특이적 항원 결합 단백질, 더욱 특히 TCER(등록상표) 형식의 항원 결합 단백질은 PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체로의 결합에 대한 K_D 와 비교하여, MHC와 복합체를 이루는 TMED9-001, CAT-001, DDX60L-001, LRRC70-001, PTPLB-001, HDAC5-001, VPS13B-002, ZNF318-001, CCDC51-001, IFT17-003, DIAPH1-004, FADS2-001, FRYL-003, GIMAP8-001, HSF1-001, KNT-001, MAU-001, MCM4-001, MPPE1-001, MYO1B-002, PRR12-001, PTRF-003, RASGRP1-001, SMARCD1-001, TGM2-001, VAV1-001, VIM-009, FARSA-001, ALOX15B-003, FAM114A2-002, GPR56-002, IGHD-002, NOMAP-3-0972, NOMAP-3-1265, NOMAP-3-1408, NOMAP-3-1587, NOMAP-3-1768, NOMAP-5-0765, PDCD10-004, TSN-001, ARMC9-002, CLI-001, COPG1-001, COPS7A-001, EIF-009, EXT2-006, LMNA-001, PKM-005, PSMB3-002, RPL-007, SPATS2L-003, SYNE1-002, TGM2-002 및 TPR-004로 이루어진 군으로부터 선택된, 특히 GIMAP8-001, MYO1B-002, SMARCD1-001, VIM-009, FARSA-001, ALOX15B-003, FAM114A2-002, GPR56-002, IGHD-002, NOMAP-3-0972, NOMAP-3-1265, NOMAP-3-1408, NOMAP-3-1587, NOMAP-3-1768, NOMAP-5-0765, PDCD10-004, 및 TSN-001으로 이루어진 군으로부터 선택되고/되거나, ARMC9-002, CLI-001, COPG1-001, COPS7A-001, EIF-009, EXT2-006, LMNA-001, PKM-005, PSMB3-002, RPL-007, SPATS2L-003, SYNE1-002, TGM2-002 및 TPR-004로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 15개, 또는 모두 유사 펩타이드에 ≥ 25 , ≥ 30 , ≥ 40 , ≥ 50 , ≥ 75 , 또는 ≥ 100 배 증가된 K_D 로 결합한다. 한 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질, 특히 가용성 이중특이적 항원 결합 단백질, 더욱 특히 TCER(등록상표) 형식의 항원 결합 단백질은 PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체로의 결합에 대한 K_D 와 비교하여, MHC와 복합체를 이루는 IFT17-003에 ≥ 25 , ≥ 30 , ≥ 40 , ≥ 50 , ≥ 75 , 또는 ≥ 100 배 증가된 K_D 로 결합한다.

[0275] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은, 특히 세포, 더욱 특히 효모 세포의 표면에서 발현될 때, PRAME-004 펩타이드:MHC 다량체를 사용한 검출과 비교하여, MHC와 복합체를 이루는 TMED9-001, CAT-001, DDX60L-001, LRRC70-001, PTPLB-001, HDAC5-001, VPS13B-002, ZNF318-001, CCDC51-001, IFT17-003, DIAPH1-004, FADS2-001, FRYL-003, GIMAP8-001, HSF1-001, KNT-001, MAU-001, MCM4-001, MPPE1-001, MYO1B-002, PRR12-001, PTRF-003, RASGRP1-001, SMARCD1-001, TGM2-001, VAV1-001, VIM-009, FARSA-001, ALOX15B-003,

FAM114A2-002, GPR56-002, IGHD-002, NOMAP-3-0972, NOMAP-3-1265, NOMAP-3-1408, NOMAP-3-1587, NOMAP-3-1768, NOMAP-5-0765, PDCD10-004, TSN-001, ARMC9-002, CLI-001, COPG1-001, COPS7A-001, EIF-009, EXT2-006, LMNA-001, PKM-005, PSMB3-002, RPL-007, SPATS2L-003, SYNE1-002, TGM2-002 및 TPR-004로 이루어진 군으로부터 선택된, 특히 TMED9-001, CAT-001, DDX6L-001, LRRC70-001, PTPLB-001, HDAC5-001, VPS13B-002, ZNF318-001, CCDC51-001, IFT17-003, DIAPH1-004, FADS2-001, FRYL-003, GIMAP8-001, HSF1-001, KNT-001, MAU-001, MCM4-001, MPPE1-001, MYO1B-002, PRR12-001, PTRF-003, RASGRP1-001, SMARCD1-001, TGM2-001 및 VAV1-001로 이루어진 군으로부터 선택된 유사 펩타이드, 더욱 특히 IFT17-003을 포함하는 표지된 유사 펩타이드:MHC 다량체에 의해 유의하게 감소되어 검출됨을 나타낸다.

- [0276] 본 발명의 항원 결합 단백질은 높은 안전성 프로파일을 갖는다.
- [0277] 본원에서 "안전성 프로파일"은 중앙 세포, 특히 PRAME-004:MHC 복합체 제시 중앙 세포를 건강한 세포와 구별하는 능력을 지칭한다. 이 능력은 종종 안전성 창(safety window) 표시로 표현된다.
- [0278] 본원에서 "안전성 창" 또는 "치료 창"은 중앙 세포, 특히 PRAME-004:MHC 복합체 제시 중앙 세포에 대해 특정 정도의 세포독성, 예를 들어 10%, 50%, 90% 또는 100%의 세포독성을 유도하는 데 필요한 화합물의 농도를, 건강한 세포에 대한 세포독성, 바람직하게는 유사한 정도의 세포독성, 더욱 바람직하게는 동일한 정도의 세포독성을 유도하는 데 필요한 농도와 비교하는 매개변수를 의미한다. 예를 들어, 중앙 세포주에 대해 90% 세포독성을 유도하는 데 필요한 항원 결합 단백질의 농도가 1pM이고, 예를 들어 중앙 세포주에 대해 90% 세포독성을 유도하는 데 필요한 농도가 1000pM이라면, 중앙 세포주에 필요한 세포독성 농도는 건강한 세포에 필요한 농도보다 1000배 낮기 때문에 안전성 창은 1000이다.
- [0279] 일부 실시양태에서, 안전성 창은 중앙 세포에 대한 최대 절반(50%) 세포독성(EC₅₀)을 유도하는 데 필요한 화합물의 농도를 건강한 세포에 대한 최대 절반(50%) 세포독성(EC₅₀)을 유도하는 데 필요한 화합물의 농도와 비교한다. 결과적으로 항원 결합 단백질의 경우 중앙 세포주의 EC₅₀은 1pM이고 예를 들어 건강한 세포의 EC₅₀이 1000pM이면, 중앙 세포주의 EC₅₀은 건강한 세포의 EC₅₀보다 1000배 낮기 때문에 안전성 창은 1000이다.
- [0280] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 ≥ 100 , ≥ 500 , ≥ 1000 , ≥ 2000 , ≥ 3000 , ≥ 4000 , ≥ 5000 , ≥ 6000 , ≥ 8000 , ≥ 10000 의 안전성 창을 특징으로 하고, 예컨대 500 내지 10000 바람직하게는 1000 내지 10000이다.
- [0281] 본 명세서에서 "PRAME-004:MHC 복합체 제시 세포"는 MHC 분자와 복합체를 이루는 PRAME 항원성 펩타이드를 그 표면에 제시하는 세포를 지칭하며, 여기서 상기 PRAME-004:MHC 복합체의 복제 개수는 당업자에게 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, PRAME-004:MHC 복합체 제시 세포는 중앙 세포이고, 여기서 중앙은 바람직하게는 본원의 하기 '치료 방법 및 용도' 섹션에서 정의된 바와 같은 암이다. 본 발명과 관련하여, PRAME-004:MHC 복합체는 정상(건강한) 조직("건강한 세포" 라고도 함)에서의 세포 표면의 상기 복합체 수준과 비교하여 PRAME-004:MHC 복합체 제시 세포의 세포 표면에 과다 제시된다. "과다-제시된"은 PRAME-004:MHC 복합체가 건강한 조직에 존재하는 수준의 적어도 1.2배 수준으로 존재한다는 것을 의미하며; 바람직하게는 건강한 조직 또는 세포에 존재하는 수준의 적어도 2배, 더욱 바람직하게는 5배 내지 10배이다.
- [0282] 한 실시양태에서, PRAME-004:MHC 복합체 제시 세포는 50개 초과, 80개 초과, 100개 초과, 120개 초과, 150개 초과, 300개 초과, 400개 초과, 600개 초과, 800개 초과, 1000개 초과, 1500개 초과, 2000개 초과, PRAME-004:MHC 복합체 복제 개수를 갖고, 바람직하게는 50 내지 2000, 예를 들어 80 내지 2000, 예를 들어 100 내지 2000, 예를 들면 120 내지 2000의 PRAME-004:MHC 복합체 복제 개수를 갖는다.
- [0283] 본원에서 "복제 개수"는 PRAME-004:MHC 제시 세포와 같은 세포, 예를 들면 암 세포 또는 건강한 세포의 세포 표면에 존재하는 본 발명과 관련하여 정의된 PRAME-004:MHC 복합체의 수를 지칭한다. 단백질의 복제 개수는 형광 표지된 항원 결합 단백질을 사용한 질병 세포의 FACS 분석을 포함하는 다양한 공지 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0284] 본원에서 "건강한 세포" 또는 "정상 조직 세포"는 중앙 세포가 아닌 세포를 지칭하며, 바람직하게는 본원에서 건강한 세포는 PRAME-004:MHC 제시 세포 주변의 조직 세포, 특히 PRAME-004:MHC 복합체 제시 중앙 세포 주변의 조직 세포를 지칭한다. 그러나 어떤 경우에는 건강한 세포도 PRAME-004:MHC 복합체를 표면에 발현하고 제시할 수 있다. 전형적으로, 본 발명과 관련하여 건강한 세포에서, 당업자가 이해하는 바와 같이, PRAME-004:MHC 복합체는 중앙 세포에서보다 더 적은 양(복제 개수)으로 존재한다. 따라서, 한 실시양태에서, 건강한 세포는 50개 미

만, 20개 미만, 10개 미만의 PRAME-004:MHC 복합체 복제 개수, 바람직하게는 10개 미만의 PRAME-004:MHC 복합체 복제 개수, 바람직하게는 0 내지 10개의 PRAME-004:MHC 복합체 복제 개수를 갖는다.

- [0285] 건강한 세포는 바람직하게는 정상교세포, GABA뉴런, 심근세포, 심장 미세혈관 내피세포, 연골세포, 대동맥 내피세포, 관상동맥 내피세포, 피부 미세혈관 내피세포, 중간엽 줄기세포, 비강 상피세포, 말초 혈액 단핵세포, 폐동맥 평활근 세포, 폐섬유아세포, 표피 각질세포, 신장 피질 상피세포 및 기관 평활근 세포, 바람직하게는 정상교세포, 특히 iPSC 유래 정상교세포, 심근세포, 특히 iPSC 유래 심근세포, 대동맥 내피세포, 중간엽 줄기세포 및 기관 평활근 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0286] 한 바람직한 실시양태에서, 종양 세포, 특히 PRAME-004:MHC 복합체 제시 종양 세포에서 적어도 90%, 바람직하게는 100% 세포독성을 달성하는데 필요한 본 발명의 항원 결합 단백질의 농도는, 정상세포, GABA뉴런, 심근세포, 심장 미세혈관 내피세포, 연골세포, 대동맥 내피세포, 관상동맥 내피세포, 피부 미세혈관 내피세포, 중간엽 줄기세포, 비강 상피세포, 말초혈액 단핵세포, 폐동맥 평활근세포, 폐섬유아세포, 표피 각질세포, 신장 피질 상피세포 및 기관 평활근 세포, 바람직하게는 정상세포, 특히 iPSC 유래 정상세포, 심근세포, 특히 iPSC 유래 심근세포, 대동맥 내피세포, 중간엽 줄기세포 및 기관 평활근 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 건강한 세포에서 적어도 10%, 적어도 50%, 적어도 90% 또는 100% 세포독성을 달성하는 데 필요한 농도보다 적어도 100배, 적어도 500배, 적어도 1000배, 적어도 5000배 또는 적어도 10000배 더 낮다.
- [0287] 본 발명자들은 청구범위에 정의된 CDR이 다양한 형식을 갖는 항원 결합 단백질에 사용될 수 있음을 입증하였다. 예를 들어, 실험 섹션에서 발명자들은 TCER(등록상표) 분자 및 단일 사슬 TCR 작제물, 예컨대 Fab 단편에 융합된 scTCR을 포함하는 이중특이적 TCR(scTCR-Fab)에서 이러한 CDR을 사용하였다.
- [0288] 따라서, 당업자는 이들 실험으로부터 실제로 본원에 기재된 CDR이 본 발명의 다양한 항원 결합 단백질에 사용될 수 있음을 이해한다.
- [0289] 한 실시양태에서, 항원 결합 단백질의 형식이 변경될 때 에피토프 및 결합 특징이 보존된다.
- [0290] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 TCR 또는 항체이다. 당업자는 항원 결합 단백질이 항체 경우, 이 "항체"가 적어도 청구범위에 정의된 TCR-유래 CDR1, CDR3 및 선택적으로 CDR2 서열을 포함하므로 천연 또는 기존 항체가 아니라는 것을 인식한다. 그러나, 예를 들어 TCR-유래 CDR 및 항체-유래 골격구조 영역 및 항체 유래 불변 도메인을 포함하는 항원 결합 단백질은 기존 항체의 전체 구조를 가질 것이며 "항체"로 지칭될 수 있다.
- [0291] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 이중특이적, 특히 이중특이적 TCR, 이중특이적 항체 또는 이중특이적 TCR-항체 분자이다. 당업자는 항원 결합 단백질이 이중특이적 "항체"인 경우에도 항원 결합 부위 중 하나가 청구범위에 정의된 TCR 유래 CDR1, CDR3 및 선택적으로 CDR2 서열을 포함하는 반면, 다른 항원-결합 부위는 전적으로 항체 유래일 수 있음을 인식한다.
- [0292] 한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 인간 기원이고, 이는 인간 항원 유전자좌로부터 생성되고 따라서 인간 서열, 특히 인간 TCR 또는 항체 서열을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0293] 한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 친화도 성숙 항원 결합 단백질을 특징으로 하며, 이는 PRAME-004 항원성 펩타이드, 특히 PRAME-004:MHC 복합체에 모 분자, 특히 TCR R11P3D3 보다 더 높은 친화도로 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 V_A 를 포함하는 제1 폴리펩타이드 사슬 및 V_B 를 포함하는 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함한다.
- [0295] 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드, 따라서 V_A 및 V_B 는 단일 폴리펩타이드 사슬에 위치한다. 이러한 단일 사슬 작제물은 단일 사슬 TCR(scTCR), 단일 사슬 항체, 또는 단일 사슬 이중특이적 항원 결합 단백질, 특히 단일 사슬 이중특이적 항체, 단일 사슬 이중특이적 TCR, 또는 단일 사슬 이중특이적 TCR-항체 분자일 수 있다. 단일 사슬 TCR(scTCR)의 예는 실시예 1에서 사용된 작제물이며, 이는 또한 단일 사슬 TCR 가변 도메인 ("scTv") 분자라고도 지칭될 수 있다. 단일 사슬 "항체"의 예는 CDR이 TCR 유래 CDR로 대체된 scFv이다. 단일 사슬 이중특이적 항체의 예는 하나의 결합 부위가 항체 유래이고 다른 결합 부위가 TCR 유래이거나 적어도 TCR 유래 CDR을 포함하는 디아바디일 것이다. 위에서 논의된 바와 같이, 이러한 하이브리드 항원 결합 단백질은 대안적으로 단일 사슬 이중특이적 TCR 또는 단일 사슬 이중특이적 TCR-항체 분자로 지칭될 수 있다.
- [0296] 골격구조 영역

- [0297] 본 발명의 발명자들은 또한 모 TCR R11P3D3과 비교하여 항원 결합 단백질의 골격구조 영역의 특정 돌연변이가 유리한 효과를 갖는다는 것을 발견하였다.
- [0298] V_A에서, 유리한 돌연변이는
- [0299] - 자연 발생 가능한 N-글리코실화 부위를 제거하는 N20K,
- [0300] - V_B에서 Q44E와 조합하여 가변 도메인의 쌍 형성, 친화도 및 안정성을 향상시키는 W44K, 및
- [0301] - 항원 결합 단백질의 안정성을 증가시키는 A52F, V55Y, K92T 및 G93D이다.
- [0302] V_B에서, 유리한 돌연변이는:
- [0303] - 펩타이드-MC 복합체에 대한 친화도를 증가시키는 A84D, A84E, A84Q, A84N, A84S, 바람직하게는 A84D,
- [0304] - V_A에서 W44K와 조합하여 가변 도메인의 쌍 형성, 친화도 및 안정성을 개선하는 Q44E, 및
- [0305] - 항원 결합 단백질의 안정성을 증가시키는 M46P 및 R48Q이다.
- [0306] 돌연변이는 IMGT 명명법에 따라 표시된다.
- [0307] 따라서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 바람직하게는 V_A에서 N20K, W44K, A52F, V55Y, K92T 및 G93D 중 하나 이상, 바람직하게는 모두(R11P3D3의 V_α와 비교) 및 V_B에서 A84D, Q44E, M46P 및 R48Q 중 하나 이상, 바람직하게는 모두(R11P3D3의 V_β와 비교)를 포함한다.
- [0308] 본 발명의 항원 결합 단백질은 V_A에서 L2M, L39I 및 Q14K 중 하나 이상(R11P3D3의 V_α와 비교) 및 V_B에서 E11L, E11K 및 R22H 중 하나 이상(R11P3D3의 V_β와 비교)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0309] 따라서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 바람직하게는 V_A에서 다음의 아미노산 20K, 44K, 52F, 55Y, 92T 및 93D 중 하나 이상, 바람직하게는 모두, 및 V_B에서 84D, 44E, 46P 및 48Q 중 하나 이상, 바람직하게는 모두를 포함한다.
- [0310] 본 발명의 항원 결합 단백질은 V_A에서 다음의 아미노산 2M, 39I 및 14K 중 하나 이상, V_B에서 11L 또는 11K 및 22H 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.
- [0311] 한 실시양태에서, V_A는 FR1-a, FR2-a, FR3-a 및 FR4-a로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 골격구조 영역, 바람직하게는 모든 골격구조 영역을 추가로 포함하며, 여기서
- [0312] - FR1-a는 아미노 서열 번호 345 또는 서열 번호 346의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 345와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 20에서 K 또는 N, 더욱 바람직하게는 K를 포함하고/하거나 위치 20에서 L 또는 M을 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0313] - FR2-a는 서열 번호 347 또는 서열 번호 348의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 347과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 39에서 L, I 또는 M, 더욱 바람직하게는 L 또는 I를, 위치 47에서 A 또는 D, 더욱 바람직하게는 A를, 위치 44에서 K 또는 W, 바람직하게는 K를, 위치 52에서 F 또는 A, 바람직하게는 F를 포함하고/하거나, 위치 55에서 Y 또는 V, 바람직하게는 Y를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0314] - FR3-a는 서열 번호 349의 아미노산 서열 또는 서열 번호 349와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 92에서 T 또는 K, 바람직하게는 T를 포함하고/하거나, 위치 93에서 D 또는 G, 바람직하게는 D를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0315] - FR4-a는 서열 번호 350의 아미노산 서열 또는 서열 번호 350과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0316] V_B는 FR1-b, FR2-b, FR3-b 및 FR4-b로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 골격구조 영역, 바람직하게는 모든 골격구조 영역을 추가로 포함하며, 여기서
- [0317] - FR1-b는 서열 번호 351 또는 서열 번호 352의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 351과 적어도 85%, 90% 또는

95% 동일한, 바람직하게는 위치 10에서 H 또는 N, 더욱 바람직하게는 H를 포함하고, 위치 11에서 E, L 또는 K, 바람직하게는 E를 포함하고/하거나, 위치 22에서 R 또는 H를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- [0318] - FR2-b는 서열 번호 353의 아미노산 서열 또는 서열 번호 353과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 43에서 R 또는 K, 더욱 바람직하게는 R을, 위치 44에서 E 또는 Q, 바람직하게는 E를, 위치 46에서 M 또는 P, 더욱 바람직하게는 P를 포함하고/하거나, 위치 48에서 R 또는 Q, 더욱 바람직하게는 Q를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0319] - FR3-b는 서열 번호 354 또는 서열 번호 355의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 354와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 84에서 D, A, E, R, K, Q, N 또는 S, 더욱 바람직하게는 D, A, E, Q, N 또는 S, 더욱 바람직하게는 D 또는 A, 더욱 더 바람직하게는 D를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0320] - FR4-b는 서열 번호 356의 아미노산 서열 또는 서열 번호 356과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0321] 본원에 기재된 항원 결합 단백질의 변이체가 고려되며, 상기 섹션 정의에서 정의된 바와 같이 "기준 서열과 적어도 85% 동일한"이라는 표현을 사용하여 명시적으로 언급된다. 예를 들어, FR1-a, FR2-a, FR3-a, FR4-a, FR1-b, FR2-b, FR3-b 및 FR4-b의 아미노산 서열은, 적절한 경우 적어도 하나의 아미노산 치환, 특히 적어도 하나의 보존적 아미노산 치환 및/또는 표준 잔기로의 치환에 의해, 기준 서열인 서열 번호 345, 서열 번호 346, 서열 번호 347, 서열 번호 348, 서열 번호 349, 서열 번호 350, 서열 번호 351, 서열 번호 352, 서열 번호 353, 서열 번호 354, 서열 번호 355, 또는 서열 번호 356과 상이할 수 있다. 특히, V_A 및 V_B의 서열 FR1-a, FR2-a, FR3-a 및 FR4-a, FR1-b, FR2-b, FR3-b 및 FR4-b는, 적절한 경우 보존적 아미노산 치환에 의해서만, 기준 서열인 서열 번호 345, 서열 번호 346, 서열 번호 347, 서열 번호 348, 서열 번호 349, 서열 번호 350, 서열 번호 351, 서열 번호 352, 서열 번호 353, 서열 번호 354, 서열 번호 355, 또는 서열 번호 356과 상이할 수 있다.
- [0322] 본 발명의 항원 결합 단백질의 아미노산 서열 및 상응하는 DNA 서열 각각에 변형 및 변화가 이루어질 수 있고, 바람직한 특성을 갖는 기능성 항원 결합 단백질 또는 폴리펩타이드가 여전히 생성될 수 있다. V_A 및/또는 V_B, 특히 골격구조 영역 또는 CDR에서 변형이 이루어질 수 있다.
- [0323] V_A 및 V_B는 바람직하게는 TCR R11P3D3에 비교하여 IMGT 넘버링에 따른 위치 44에 아미노산 치환을 포함한다. 항원 결합 단백질이 TCR인 실시양태에서, 이러한 치환은 사슬의 쌍 형성(즉, α와 β 사슬의 쌍 또는 γ와 δ의 쌍)을 개선한다. V_A 또는 V_B에서 위치 44에 존재하는 아미노산은 Q, R, D, E, K, L, W 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환될 수 있다. V_A에서의 W44K 치환 및 V_B에서의 Q44E 치환이 바람직하고, 이는 각각 서열 번호 347, 서열 번호 348(FR2-a) 및 서열 번호 353(FR2-b)에 존재하고 아미노산 쌍 V_A44K/V_B44E를 생성한다. 다른 적합한 조합은 다음과 같다: V_A44Q/V_B44Q, V_A44D/V_B44R, V_A44R/V_B44D, V_A44E/V_B44K, V_A44D/V_B44K, V_A44K/V_B44D, V_A44R/V_B44E; V_A44E/V_B44R, V_A44L/V_B44W, V_A44W/V_B44L, V_A44V/V_B44W 및 V_A44W/V_B44V를 생성한다.
- [0324] 추가적인 치환 및 설명은 미국 특허 출원 번호 제2018-0162922호에서 찾아볼 수 있으며, 그 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0325] 가변 도메인
- [0326] 한 실시양태에서, V_A는 서열 번호 100, 103, 105, 106, 111, 122, 124, 126, 128, 151, 155, 156, 157, 158, 159, 166, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 183, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 285, 291, 295, 299 또는 303의 폴리펩타이드에 포함된 TCR-유래 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_B는 서열 번호 101, 102, 104, 107, 110, 119, 121, 131, 133, 143, 152, 153, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 168, 170, 172, 174, 176, 182, 184, 185, 186, 216, 218, 220, 222, 224, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 282, 284, 296 또는 300의 폴리펩타이드에 포함된 TCR 유래 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 당업자는 TCR 유래 가변 도메인의

아미노산 서열을 위에서 언급한 서열 번호의 폴리펩타이드 서열 내에서 완전히 구별할 수 있다.

- [0327] 한 실시양태에서,
- [0328] - V_A 는 서열 번호 132의 아미노산 서열 또는 서열 번호 132와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 32의 CDRa2 및 서열 번호 33, 서열 번호 34, 또는 서열 번호 9의 CDRa3을 포함하는 아미노산 서열, 및 추가로 선택적으로 위치 20에서 K 또는 N, 바람직하게는 K를, 위치 39에서 L, M, 또는 I, 바람직하게는 L 또는 I를, 위치 44에서 K 또는 W, 바람직하게는 K를, 위치 52에서 F 또는 A, 바람직하게는 F를, 위치 55에서 Y 또는 V, 바람직하게는 Y를, 위치 92에서 T 또는 K, 바람직하게는 T를 포함하고/하거나, 위치 93에서 D 또는 G, 바람직하게는 D를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0329] - V_B 는 서열 번호 134의 아미노산 서열 또는 서열 번호 134와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 서열 번호 10의 CDRb1, 서열 번호 36의 CDRb2, 및 서열 번호 48, 서열 번호 49, 서열 번호 47, 서열 번호 281, 서열 번호 292, 서열 번호 294, 서열 번호 297, 서열 번호 298, 서열 번호 301 또는 서열 번호 283의 CDRb3을 포함하는 아미노산, 및 추가로 선택적으로 위치 11에서 E, L 또는 K, 바람직하게는 E를, 위치 22에서 R 또는 H를, 위치 44에서 E 또는 Q, 바람직하게는 E를, 위치 46에서 P 또는 M, 바람직하게는 P를, 위치 48에서 Q 또는 R, 바람직하게는 Q를 포함하고/하거나 위치 84에서 D, A, E, R, K, Q, N 또는 S, 더욱 바람직하게는 D, A, E, Q, N 또는 S, 바람직하게는 D 또는 A를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0330] - V_A 가 서열 번호 132의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 32의 CDRa2 및 서열 번호 33, 서열 번호 34, 또는 서열 번호 9의 CDRa3, 및 추가로 선택적으로 위치 20에 K 또는 N, 바람직하게는 K를, 위치 39에서 L, M 또는 I, 바람직하게는 L 또는 I를, 위치 44에서 K 또는 W, 바람직하게는 K를, 위치 52에서 F 또는 A, 바람직하게는 F를, 위치 55에서 Y 또는 V, 바람직하게는 Y를, 위치 92에서 T 또는 K, 바람직하게는 T를 포함하고/하거나, 위치 93에서 D 또는 G, 바람직하게는 D를 포함하는, 서열 번호 132와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0331] - V_B 가 서열 번호 134의 아미노산 서열; 또는 서열 번호 10의 CDRb1, 서열 번호 36의 CDRb2, 및 서열 번호 48, 서열 번호 49, 서열 번호 47, 서열 번호 281, 서열 번호 292, 서열 번호 294, 서열 번호 297, 서열 번호 298, 서열 번호 301 또는 서열 번호 283의 CDRb3, 및 추가로 선택적으로 위치 11에서 E, L 또는 K, 바람직하게는 E를, 위치 22에서 R 또는 H를, 위치 44에서 E 또는 Q, 바람직하게는 E를, 위치 46에서 P 또는 M, 바람직하게는 P를, 위치 48에서 Q 또는 R, 바람직하게는 Q를 포함하고/하거나, 위치 84에서 D, A, E, R, K, Q, N 또는 S, 바람직하게는 D, A, E, Q, N 또는 S, 더욱 바람직하게는 D 또는 A를 포함하는, 서열 번호 134와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0332] 바람직한 실시양태에서,
- [0333] - V_A 는 서열 번호 132, 서열 번호 129, 서열 번호 137 또는 서열 번호 142의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0334] - V_B 는 서열 번호 134, 서열 번호 130, 서열 번호 135 서열 번호 136, 서열 번호 138, 서열 번호 139, 서열 번호 140, 서열 번호 141, 서열 번호 144, 서열 번호 145, 서열 번호 146, 서열 번호 147 또는 서열 번호 148의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0335] - V_A 가 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_B 가 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나;
- [0336] - V_A 가 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_B 가 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나;
- [0337] - V_A 가 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_B 가 서열 번호 140의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나;
- [0338] - V_A 가 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_B 가 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나;

- [0339] - V_A 가 서열 번호 137의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_B 가 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나;
- [0340] - V_A 가 서열 번호 137의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_B 가 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나; 또는
- [0341] - V_A 가 서열 번호 137의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_B 가 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 것이 특히 바람직하다.
- [0342] 가장 바람직하게는, V_A 는 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_B 는 서열 번호 134, 135 또는 140, 특히 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. V_A 는 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있고, V_B 는 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 대안적으로, V_A 는 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있고 V_B 는 서열 번호 140의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.
- [0343] 본원에 기재된 항원 결합 단백질의 변이체가 고려되며, 상기 정의 섹션에서 정의된 바와 같이 "기준 서열과 적어도 85% 동일한"이라는 표현을 사용하여 명시적으로 언급된다. 예를 들어, V_A 및 V_B 의 서열은 각각 서열 번호 132 및 서열 번호 134의 기준 서열과 적어도 하나의 아미노산 치환, 특히 적어도 하나의 보존적 아미노산 치환 및/또는 표준 잔기에 의한 치환에 의해 상이할 수 있다. 특히, V_A 및 V_B 의 서열은 각각 단지 보존적 아미노산 치환에 의해서만 서열 번호 132 및 서열 번호 134의 기준 서열과 상이할 수 있다.
- [0344] 본 발명의 항원 결합 단백질의 아미노산 서열 및 상응하는 DNA 서열 각각에 변형 및 변화가 이루어질 수 있고, 바람직한 특성을 갖는 기능성 항원 결합 단백질 또는 폴리펩타이드가 여전히 생성될 수 있다.
- [0345] 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 다음 중 하나 이상을 추가로 포함한다:
- [0346] (i) 하나 이상의 추가 항원 결합 부위;
- [0347] (ii) 선택적으로 세포질 신호전달 영역을 포함하는 막관통 영역 ;
- [0348] (iii) 진단제;
- [0349] (iv) 치료제; 또는
- [0350] (v) PK 변형 작용부분.
- [0351] 상기 나열된 요소 (i) 내지 (v)가 본 발명의 항원 결합 단백질에 융합된 폴리펩타이드인 경우, 항원 결합 단백질은 "TCR 융합 단백질"로도 지칭될 수 있다.
- [0352] 추가 항원 결합 부위는 바람직하게는 항체 유래이다.
- [0353] 본 발명과 관련하여 "막관통 영역"은 예를 들어 TCR 알파 또는 베타 막관통 도메인일 수 있다.
- [0354] "세포질 신호전달 영역"은 예를 들어 TCR 알파 또는 베타 세포내 도메인일 수 있다.
- [0355] 본원에서 "진단제"는 형광 분자, 방사성 분자 또는 (직접적으로 또는 간접적으로) 신호를 제공하는 당업계에 공지된 기타 표지와 같은 검출 가능한 분자 또는 물질을 지칭한다.
- [0356] "형광 분자"는 당업계에 공지되어 있으며, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC: fluorescein isothiocyanate), 피코에리트린(PE: phycoerythrin), 청색 레이저에 사용하기 위한 형광단(예: PerCP, PE-Cy7, PE-Cy5, FL3 및 APC 또는 Cy5, FL4), 적외선, 자외선 또는 UV 레이저에 사용하기 위한 형광단[예: 퍼시픽 블루(Pacific blue), 퍼시픽 오렌지(Pacific orange)]을 포함한다.
- [0357] "방사성 분자"에는 I^{123} , I^{124} , In^{111} , Re^{186} , Re^{188} , Tc^{99} 와 같은 신티그래픽(scintigraphic) 연구를 위한 방사성 원자가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 또한 핵자기 공명(NMR: nuclear magnetic resonance) 영상화를 위한 스핀 표지를 포함할 수 있고[자기 공명 영상(MRI: magnetic resonance imaging)이라고도 함], 예컨대 요오드-123, 인듐-111, 붐소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철이 있다.

- [0358] 이러한 진단제는 항원 결합 단백질에 직접적으로 커플링(즉, 물리적으로 연결)되거나 간접적으로 연결될 수 있다.
- [0359] 본 명세서에서 "치료제"는 치료 효과를 갖는 제제를 지칭한다. 치료제 및 약물이라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 한 실시양태에서, 치료제는 세포독성제 또는 방사성 동위원소와 같은 성장 억제제일 수 있다.
- [0360] 예사롭게 사용될 수 있는 "성장 억제제" 또는 "항증식제"는 시험관내 또는 생체내에서 세포, 특히 종양 세포의 성장을 억제하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다.
- [0361] 본원에서 사용된 용어 "세포독성제"는 세포의 기능을 억제 또는 방지하고/하거나 세포의 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. "세포독성제"라는 용어는 화학치료제, 효소, 항생제, 및 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소 활성 독소와 같은 독소(이의 단편 및/또는 변이체를 포함), 및 아래에 개시된 다양한 항종양제 또는 항암제를 포함하도록 의도된다. 일부 실시양태에서, 세포독성제는 탁소이드(taxoid), 빈카스(vincas), 탁산(taxane), 메이탄시노이드(maytansinoid) 또는 메이탄시노이드 유사체, 예를 들어 DM1 또는 DM4, 소형 약물, 토메이마이신(tomaymycin) 또는 피롤로벤조디아제핀(pyrrolobenzodiazepine) 유도체, 크립토피신(cryptophycin) 유도체, 렙토마이신(leptomycin) 유도체, 아우리스타틴(auristatin) 또는 돌라스타틴(dolastatin) 유사체, 전구약물, 토포이소머라제(topoisomerase) II 억제제, DNA 알킬화제, 항튜블린제, CC-1065 또는 CC-1065 유사체이다.
- [0362] "방사성 동위원소"라는 용어는 암 치료에 적합한 방사성 동위원소, 예를 들어 ^{211}At , ^{212}Bi , ^{169}Er , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{111}In , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{89}Sr 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함하도록 의도된다. 이러한 방사성동위원소는 일반적으로 주로 베타선을 방출한다. 한 실시예에서 방사성 동위원소는 알파 방사체 동위원소, 보다 정확하게는 알파 방사선을 방출하는 토륨 227이다.
- [0363] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 직접적으로, 또는 절단 가능한 또는 절단 불가능한 링커를 통해 적어도 하나의 성장 억제제에 공유적으로 부착된다. 이러한 적어도 하나의 성장 억제제가 부착된 항원 결합 단백질은 접합체(conjugate)로도 지칭될 수 있다. 절단 가능한 링커는 세포 내 항원 결합 단백질로부터 세포독성제 또는 성장 억제제의 방출을 촉진한다. 예를 들어, 산-불안정성 링커, 펩티다제 민감성 링커, 에스테라제 불안정성 링커, 광불안정성 링커 또는 이황화물 함유 링커(예를 들어 미국 특허 제5,208,020호 참조)가 사용될 수 있다. 링커는 일부 경우에 더 나은 용인성을 유도할 수 있는 "절단 불가능한 링커"(예: SMCC 링커)일 수도 있다.
- [0364] 이러한 접합체, 예를 들어 면역접합체의 제조는 국제 특허출원 공개공보 WO 제2004/091668호 또는 후덱츠(Hudecz, F.)의 문헌[Methods Mol. Biol. 298: 209-223(2005)] 및 키린(Kirin) 등의 문헌[Inorg Chem. 44(15): 5405-5415 (2005)](이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있으며, 당업자라면 이러한 적어도 하나의 성장 억제제가 부착된 본 발명의 항원 결합 단백질의 제조에 이용한다.
- [0365] 대안적으로, 본 발명의 항원 결합 단백질과 세포독성 또는 성장 억제 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질은 제조할 기술 또는 펩타이드 합성에 의해 제조될 수 있다. DNA의 길이는 서로 인접하거나 접합체의 원하는 특성을 파괴하지 않는 링커 펩타이드를 인코딩하는 영역에 의해 분리된 접합체의 두 부분을 인코딩하는 각각의 영역을 포함할 수 있다.
- [0366] 본 발명의 항원 결합 단백질은 또한 전구약물(예를 들어, 펩티딜 화학치료제, 국제 특허출원 공개공보 WO 제81/01145호 참조)을 활성 항암 약물로 전환시키는 전구약물 활성화 효소에 폴리펩타이드를 접합시킴으로써 의존성 효소 매개 전구약물 치료법(Dependent Enzyme Mediated Prodrug Therapy)에 사용될 수 있다(예를 들어, 국제 특허출원 공개공보 WO 제88/07378호 및 미국 특허 제4,975,278호 참조).
- [0367] 본 명세서에서 "PK 변형 작용부분"은 본 발명의 항원 결합 단백질의 약동학을 변형하는 작용부분을 지칭한다. 따라서, 작용부분은 특히 본 발명의 항원 결합 단백질의 생체내 반감기 및 분포를 변형시킨다. 바람직한 실시양태에서, PK 변형 작용부분은 항원 결합 단백질의 반감기를 증가시킨다. PK 변형 작용부분의 예에는 PEG[도지어(Dozier) 등의 문헌 "(2015) Int J Mol Sci. Oct 28; 16(10): 25831-64" 및 제브세바(Jevsevar) 등의 문헌 "(2010) Biotechnol J. Jan; 5(1): 113-28"], 파실레이션(PASylation)[슐랩스키(Schlapsky) 등의 문헌 "(2013) Protein Eng Des Sel. Aug; 26(8): 489-501"], 알부민[데니스(Dennis) 등의 문헌 "(2002) J Biol Chem. Sep 20; 277(38): 35035-43"], 항체 및/또는 구조화되지 않은 폴리펩타이드의 F_c 부분[셸렌베르거

(Schellenberger) 등의 문헌 "(2009) Nat Biotechnol. Dec; 27(12): 1186-90"]이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0368] 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 다음 중 하나 이상을 추가로 포함한다: 효소, 사이토카인(예: 인간 IL-2, IL-7 또는 IL-15), 나노수송체(nanocarrier), 또는 핵산.

[0369] 제2 항원 결합 부위

[0370] 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 항체 경쇄 가변 도메인(V_L) 및 항체 중쇄 가변 도메인(V_H)을 추가로 포함한다. 가변 도메인 V_L과 가변 도메인 V_H는 함께 항원 결합 부위를 형성한다. 이하, 이 항원 결합 부위를 "제2 항원 결합 부위"라고도 지칭한다. V_L 및 V_H에 의해 형성된 항원 결합 부위는 바람직하게는 효과기 세포의 항원에 결합하고, 효과기 세포를 종양으로 모집하므로 "모집자"라고도 지칭될 수 있다. 본 발명과 관련하여, "효과기 세포"는 T 세포 또는 자연 살해 세포(NK 세포)를 의미한다.

[0371] 바람직한 실시양태에서, V_L 및 V_H는 CD2, CD3(예컨대, CD3 γ , CD3 δ 및 CD3 ϵ 사슬), CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD90, CD94, CD95, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, Fc ϵ RI, TCR α/β , TCR γ/δ , HLA-DR 및 4-1 BB 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하고/하거나, V_L 및 V_H는 효과기 세포에 결합한다. "이들의 조합"은 2개 이상의 상기 항원의 복합체를 지칭하고, 예를 들어 TCR α/β CD3 복합체이다. 바람직하게는, 항원은 CD3, TCR α/β CD3 복합체 또는 CD28, 더욱 바람직하게는 CD3, 또는 TCR α/β CD3 복합체이다.

[0372] TCR-CD3 복합체의 표적화를 위해, CD3-특이적 인간화 항체 hUCHT1로부터 유래된 V_H 및 V_L 도메인[주(Zhu) 등의 문헌 "효율적인 항원 결합 및 T 세포 활성화에 중요한 인간화 항-CD3 항체에서 중쇄 잔기의 식별 (Identification of heavy chain residues in a humanized anti-CD3 antibody important for efficient antigen binding and T cell activation), J Immunol, 1995, 155, 1903-1910"], 특히 UCHT1 변이체 UCHT1-V17, UCHT1-V17opt, UCHT1-V21 또는 UCHT1-V23, 바람직하게는 UCHT1-V17로부터 유래된 V_H 및 V_L 도메인이 사용될 수 있고, 더욱 바람직하게는 서열 번호 109를 포함하거나 이로 이루어진 V_H 및 서열 번호 108을 포함하거나 이로 이루어진 V_L이 사용된다. 대안적으로, TCR α/β CD3 복합체를 표적으로 삼는 항체 BMA031로부터 유래된 V_H 및 V_L 도메인, 및 이의 인간화 형태[쉬어만(Shearman) 등의 문헌 "인간 알파/베타 T 세포 수용체에 대해 겨냥된 인간화 항체의 작성, 발현 및 특성 규명(Construction, expression and characterization of humanized antibodies directed against the human alpha/beta T cell receptor), J Immunol, 1991, 147, 4366-73"], 특히 BMA031 변이체 BMA031(V36) 또는 BMA031(V10)로부터, 바람직하게는 BMA031(V36)으로부터 유래된 V_H 및 V_L 도메인이 사용될 수 있고, 더욱 바람직하게는 서열 번호 112 또는 서열 번호 114(A02) 또는 서열 번호 115(D01) 또는 서열 번호 116(A02_H90Y) 또는 서열 번호 117(D01_H90Y)을 포함하거나 이로 이루어진 V_H, 및 서열 번호 113을 포함하거나 이로 구성된 V_L이 사용된다. 또 다른 대안으로서, CD3 ϵ 특이적 항체 H2C(EP 제2 155 783호에 기재됨)이 사용될 수 있으며, 특히 서열 번호 118 또는 서열 번호 123(N100D) 또는 서열 번호 125(N100E) 또는 서열 번호 127(S101A)을 포함하거나 이로 이루어진 V_H 및 서열 번호 120을 포함하거나 이로 이루어진 V_L이 사용된다. 모든 위치 및 CDR 정의는 카밧(Kabat) 넘버링 체계에 따른다.

[0373] 일부 실시양태에서, V_H 및 V_L은 함께 TCR α/b CD3 복합체에 결합하고,

[0374] V_H는

[0375] - 서열 번호 381(SYVMH)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1),

[0376] - YINPNYNDVTKYX₁X₂KFX₃G(서열 번호 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2(여기서 X₁은 A 또는 N이고; X₂는 E 또는 Q이고/이거나; X₃은 Q 또는 K임),

[0377] - HCDR3, 및

- [0378] - 중쇄 골격구조 영역(HFR) 1-4를 포함하고;
- [0379] V_L 은
- [0380] - 서열 번호 383(SATSSVSYMH)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1),
- [0381] - 서열 번호 384(DTSKLAS)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및
- [0382] - LCDR3을 포함하고, 여기서
- [0383] - 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1의 적어도 하나의 아미노산 및/또는 양전하를 띠지 않는 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2의 적어도 하나의 아미노산은 양전하를 띤 아미노산으로 치환되고/되거나;
- [0384] - 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1의 적어도 하나의 아미노산 및/또는 양전하를 띠지 않는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2의 적어도 하나의 아미노산은 양전하를 띤 아미노산으로 치환되고/되거나;
- [0385] - HFR3은 카바트 넘버링에 따른 위치 90에 티로신(Y) 잔기를 포함한다.
- [0386] 바람직하게는, 항원 결합 폴리펩타이드는
- [0387] 중쇄에 양전하를 띤 아미노산을 포함하고: 이때
- [0388] - 위치 31에서 R, K 또는 H이고;
- [0389] - 위치 53에서 R, K 또는 H이고/이거나;
- [0390] - 위치 54에서 R 또는 K이고/이거나;
- [0391] 경쇄에 양전하를 띤 아미노산을 포함하고: 이때
- [0392] - 위치 31에서 R 또는 K이고/이거나;
- [0393] - 위치 56에서 R 또는 K이다.
- [0394] 일부 실시양태에서, V_H 는 서열 번호 112, 114 내지 117 및 366 내지 376으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, V_L 은 서열 번호 113 및 377 내지 380으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 바람직하게는, V_H 는 서열 번호 112 또는 114 내지 117의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_L 은 서열 번호 113 또는 378, 바람직하게는 113의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0395] "CD28"은 T 세포에서 발현되며 T 세포 활성화에 필요한 공동자극 신호를 제공할 수 있다. CD28은 T 세포 증식 및 생존, 사이토카인 생산 및 T-헬퍼 타입 2 발달에서 중요한 역할을 한다.
- [0396] "CD134"는 OX40이라고도 한다. CD134/OX40은 활성화 후 24 내지 72시간 후에 발현되며 이차 공동자극 분자를 정의하는 데 사용될 수 있다.
- [0397] "4-1 BB"는 항원 제시 세포(APC: antigen presenting cell)의 4-1 BB-리간드에 결합할 수 있으며, 이로써 T 세포에 대한 공동자극 신호가 생성된다.
- [0398] "CD5"는 T 세포에서 주로 발견되는 수용체의 또 다른 예이며, CD5는 B 세포에서도 낮은 수준으로 발견된다.
- [0399] "CD95"는 T 세포 기능을 변형하는 수용체의 추가 예이며, 다른 세포의 표면에 발현된 Fas-리간드에 의한 세포사멸 신호전달을 중재하는 Fas-수용체로도 알려져 있다. CD95는 휴지 T 림프구에서 TCR/CD3-구동된 신호전달 경로를 조절하는 것으로 보고되었다.
- [0400] "NK 세포 특이적 수용체 분자"는 예를 들어 CD16, 저친화도 Fc 수용체 및 NKG2D이다.
- [0401] T 세포와 자연 살해(NK) 세포 모두의 표면에 존재하는 수용체 분자의 예는 CD2 및 CD2 상위계열의 추가 구성원이다. CD2는 T 및 NK 세포에서 공동자극 분자로 작용할 수 있다.
- [0402] 이중특이적 및 다중특이적 항원 결합 단백질
- [0403] 따라서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 바람직하게는 PRAME-004:MHC 복합체에 특이적인 제1 항원 결합 부위를

형성하는 V_A 및 V_B , 및 효과기 세포, 바람직하게는 T 세포에 결합할 수 있는 제2 항원 결합 부위를 형성하는 V_L 및 V_H 를 포함한다. V_A , V_B , V_L 및 V_H 는 단일 폴리펩타이드 사슬 또는 여러 폴리펩타이드 사슬, 바람직하게는 두 개의 폴리펩타이드 사슬에 위치할 수 있다. V_A , V_B , V_L 및 V_H 에 추가로, 본 발명의 항원 결합 단백질은 이량체화 도메인, 바람직하게는 불변 면역글로불린 도메인을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있다.

[0404] 일부 실시양태에서, V_A , V_B , V_L 및 V_H 는 2개의 폴리펩타이드 사슬에 위치한다. 바람직하게는, 각각의 폴리펩타이드 사슬은 2개의 가변 도메인을 포함한다. 하나의 폴리펩타이드 사슬이 V_A 를 포함하고 다른 폴리펩타이드 사슬이 V_B 를 포함하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, V_A 를 포함하는 폴리펩타이드 사슬은 V_L 및 V_H 중 하나를 포함하고, V_B 를 포함하는 폴리펩타이드 사슬은 V_L 및 V_H 중 나머지 하나를 포함한다. V_A 를 포함하는 폴리펩타이드 사슬이 V_L 과 V_H 를 모두 포함하고, V_B 를 포함하는 폴리펩타이드 사슬이 V_L 과 V_H 를 전혀 포함하지 않거나 그 반대일 수 있다. 또 다른 가능성은 하나의 폴리펩타이드 사슬이 V_A 를 포함하고, 하나의 폴리펩타이드 사슬이 V_B 를 포함하고, 세 번째 폴리펩타이드 사슬이 V_L 및 V_H 를 포함한다는 것이다.

[0405] 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서

[0406] 제1 폴리펩타이드 사슬은 하기 화학식 Ia로 표시되고,

[0407] [화학식 Ia]

[0408] $V_1-L_1-D_1-L_2-V_2-L_3-D_2$

[0409] 제2 폴리펩타이드 사슬은 하기 화학식 IIa로 표시되며,

[0410] [화학식 IIa]

[0411] $V_3-L_4-D_3-L_5-V_4-L_6-D_4$

[0412] 이때

[0413] - V_1 , V_2 , V_3 , 및 V_4 는 가변 도메인이고, 여기서 하나는 V_A 이고, V_1 내지 V_4 중 하나는 V_B 이고, 하나는 V_L 이고, 하나는 V_H 이고;

[0414] - D_1 , D_2 , D_3 , 및 D_4 는 이량체화 도메인이고 존재하거나 존재하지 않을 수 있고, 여기서 D_1 과 D_3 , 및 D_2 와 D_4 는 서로 특이적으로 결합하고 D_1 과 D_3 , 또는 D_2 와 D_4 중 적어도 한 쌍이 존재하고;

[0415] - L_1 , L_2 , L_3 , L_4 , L_5 , 및 L_6 은 링커이고, 이때 L_1 및 L_4 는 존재하고, L_2 , L_3 , L_5 , 및 L_6 은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다.

[0416] V_1 및 V_2 중 하나는 V_A 이고, V_3 및 V_4 중 하나는 V_B 이고 나머지 두 가변 도메인 중 하나는 V_L 이고 다른 하나는 V_H 인 것이 바람직하고, 즉, V_A 와 V_B 는 서로 다른 폴리펩타이드 사슬에 위치하고 V_L 은 및 V_H 는 서로 다른 폴리펩타이드 사슬에 위치한다.

[0417] 이량체화 도메인은 바람직하게는 제1 폴리펩타이드 사슬과 제2 폴리펩타이드 사슬의 이중이량체화를 매개하지만, 두 개의 제1 폴리펩타이드 또는 두 개의 제2 폴리펩타이드 사슬의 동중이량체화는 매개하지 않는 이중이량체화 도메인이다. 바람직한 실시양태에서, 이량체화 도메인 쌍(예를 들어 D_1 과 D_3 및/또는 D_2 와 D_4)은 항체 유래 C_L 및 C_H1 , 또는 C_L-F_c 및 C_H1-F_c , 또는 TCR 유래 C_α 및 C_β , 또는 한쌍의 C_H3 도메인 또는 한쌍의 F_c 도메인과 같은 면역글로불린 불변 도메인을 포함하고, 여기서 C_H3 및 F_c 도메인은 바람직하게는 노브-인트루-홀 돌연변이와 같이 이중이량체화를 강제하는 도입된 돌연변이를 포함한다.

[0418] 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서

[0419] 제1 폴리펩타이드 사슬은 하기 화학식 Ib로 표시되고,

[0420] [화학식 Ib]

- [0421] $V_1-L_1-V_2-L_3-D_2$
- [0422] 제2 폴리펩타이드 사슬은 하기 화학식 IIb로 표시되고,
- [0423] [화학식 IIb]
- [0424] $V_3-L_4-V_4-L_6-D_4$
- [0425] 이때
- [0426] - V_1, V_2, V_3, V_4 는 가변 도메인이고, 여기서 하나는 V_A 이고, 하나는 V_B 이며, 하나는 V_L 이고, 하나는 V_H 이며;
- [0427] - D_2 및 D_4 는 서로 특이적으로 결합하는 이량체화 도메인, 바람직하게는 F_c -도메인이고;
- [0428] - L_1, L_3, L_4 및 L_6 은 링커이고, 이때 L_3 및 L_6 은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다.
- [0429] 화학식 Ia 및 IIa와 관련하여 기재된 바와 같이, V_A 및 V_B 는 서로 다른 폴리펩타이드 사슬에 위치하고, V_L 및 V_H 는 서로 다른 폴리펩타이드 사슬에 위치하며, 이량체화 도메인은 이중이량체화 도메인인 것이 바람직하다.
- [0430] 바람직한 실시양태에서, D_2 및 D_4 는 F_c 도메인 쌍, F_{c1} 및 F_{c2} 이고, 특히 D_2 는 F_{c1} 이고 D_4 는 F_{c2} 이고, 여기서 F_{c1} 및 F_{c2} 는 동일하거나 상이하고, 바람직하게는 상이하고, 바람직하게는 이중이량체화를 강제하는 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, F_{c1} 은 서열 번호 150(홀)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, F_{c2} 는 서열 번호 149(노브)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나, 그 반대일 수 있다. 특히, F_{c1} 이 V_L 을 포함하는 폴리펩타이드 사슬에 위치하고 F_{c2} 가 V_H 를 포함하는 폴리펩타이드 사슬에 위치할 때, F_{c1} 은 서열 번호 149(노브)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, F_{c2} 는 서열 번호 150(홀)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, F_{c1} 이 V_H 를 포함하는 폴리펩타이드 사슬에 위치하고 F_{c2} 가 V_L 을 포함하는 폴리펩타이드 사슬에 위치할 때, F_{c1} 은 서열 번호 150(홀)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, F_{c2} 는 서열 번호 149(노브)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0431] 당업자는 각각 화학식 Ia 및 IIa 또는 Ib 및 IIb로 표시되는 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 항원 결합 단백질에서 V_A 및 V_B , 및 V_L 및 V_H 가 DVD 형식과 같이 평행 배향이거나, CODV 형식과 같이 교차 배향일 수 있음을 이해한다.
- [0432] 화학식 Ia 및 IIa 또는 Ib 및 IIb에서 V_A, V_B, V_L 및 V_H 는 다음과 같은 배향을 가질 수 있다.
- [0433] (1) V_1 은 V_H 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_L 이고;
- [0434] (2) V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_H 이고, V_3 은 V_L 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0435] (3) V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_L 이고, V_3 은 V_H 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0436] (4) V_1 은 V_L 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_H 이고;
- [0437] (5) V_1 은 V_H 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_L 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0438] (6) V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_H 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_L 이고;
- [0439] (7) V_1 은 V_L 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_H 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0440] (8) V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_L 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_H 이고;
- [0441] (9) V_1 은 V_H 이고, V_2 는 V_L 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_B 이고;
- [0442] (10) V_1 은 V_L 이고, V_2 는 V_H 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_B 이고;
- [0443] (11) V_1 은 V_H 이고, V_2 는 V_L 이고, V_3 은 V_B 이고, V_4 는 V_A 이거나; 또는

- [0444] (12) V_1 은 V_L 이고, V_2 는 V_H 이고, V_3 은 V_B 이고, V_4 는 V_A 이다.
- [0445] V_A , V_B , V_L 및 V_H 는 (1)-(8)에 기재된 배향을 갖는 것, 즉, V_A 와 V_B 는 서로 다른 폴리펩타이드 사슬에 위치하고 V_L 과 V_H 는 서로 다른 폴리펩타이드 사슬에 위치하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, V_A , V_B , V_L 및 V_H 는 (1)-(4)에 기재된 배향을 가지며, 즉, V_A 와 V_B , 및 V_L 과 V_H 는 교차 배향을 갖는다.
- [0446] 링커 L_1 , L_2 , L_3 , L_4 , L_5 는 위의 '정의' 섹션에 정의되어 있다. 일부 실시양태에서, 특정 링커 길이는 특정 형식을 위해 바람직할 수 있다. 그러나 링커 길이 및 이들의 아미노산 서열에 관한 지식은 당업계의 일반 지식에 속하며, 다양한 형식에 대한 링커 및 아미노산 서열은 최신 기술의 일부이며 상기 인용된 문헌에 개시되어 있다.
- [0447] 본 발명의 항원 결합 단백질은 TCER(등록상표) 형식인 것이 특히 바람직하다. TCER(등록상표) 형식의 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 위에 정의된 바와 같은 화학식 IIa 및 IIb로 표시되는 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하고, 여기서:
- [0448] - V_1 은 V_H 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_L 이고;
- [0449] V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_H 이고, V_3 은 V_L 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0450] V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_L 이고, V_3 은 V_H 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0451] V_1 은 V_L 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_H 이고;
- [0452] - L_3 및 L_6 은 존재하지 않고;
- [0453] - L_1 및 L_4 는 바람직하게는 서열 번호 214의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0454] - D_2 및 D_4 는 F_c 도메인 쌍, F_{c1} 및 F_{c2} 이고, 여기서 F_{c1} 및 F_{c2} 는 서로 다르고 이중이량체화를 강제하는 돌연변이, 바람직하게는 "노브-인투-홀(knob-into-hole)" 돌연변이를 포함한다.
- [0455] 바람직한 실시양태에서,
- [0456] - V_L 은 서열 번호 108의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_H 는 서열 번호 109의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나, 또는
- [0457] - V_L 은 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_H 는 서열 번호 112, 서열 번호 114, 서열 번호 115, 서열 번호 116 또는 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나, 또는
- [0458] - V_L 은 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, V_H 는 서열 번호 118, 서열 번호 123, 서열 번호 125, 또는 서열 번호 127의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0459] 특히 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 100, 103, 105, 106, 111, 122, 126, 128, 151, 155, 156, 157, 158, 159, 166, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 183, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 285, 291, 295, 299 및 303으로부터 선택된 제1 폴리펩타이드 사슬; 및 서열 번호 101, 102, 104, 107, 110, 119, 121, 131, 133, 143, 152, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 168, 170, 172, 174, 176, 182, 184, 185, 186, 216, 218, 220, 222, 224, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 282, 284, 296 또는 300으로부터 선택된 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함한다.
- [0460] 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 100, 103, 105, 151, 156, 158, 166, 167, 175, 178, 180, 183, 193, 285, 291, 295, 299 및 303으로부터, 더욱 바람직하게는 서열 번호 100, 103, 105, 167, 183, 193, 285, 291, 295, 299 및 303으로부터 선택된 제1 폴리펩타이드 사슬, 및 서열 번호 101, 102, 104, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 170, 172, 174, 176, 182, 185, 186, 284, 296 또는 300으로부터, 더욱 바람직하게는 서열 번호 101, 102, 104, 160, 162, 176, 186, 284, 296 또는 300으로부터 선택된 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함한다.

- [0461] 가장 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 다음을 포함한다:
- [0462] - 서열 번호 100의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 101의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0463] - 서열 번호 103의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 102의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0464] - 서열 번호 105의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 104의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0465] - 서열 번호 167의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 160의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0466] - 서열 번호 183의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 176의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0467] - 서열 번호 193의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 186의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0468] - 서열 번호 285의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 284의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0469] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 284의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0470] - 서열 번호 295의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 186의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0471] - 서열 번호 295의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 296의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0472] - 서열 번호 299의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 162의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0473] - 서열 번호 285의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 300의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0474] - 서열 번호 303의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 162의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0475] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 300의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0476] - 서열 번호 151의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 284의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0477] - 서열 번호 156의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 162의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0478] - 서열 번호 158의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 284의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0479] - 서열 번호 158의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 300의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0480] - 서열 번호 303의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 161의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0481] - 서열 번호 303의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 163의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0482] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 164의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0483] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 170의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0484] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 172의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0485] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 174의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0486] - 서열 번호 166의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 170의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0487] - 서열 번호 166의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 172의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0488] - 서열 번호 166의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 174의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0489] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 182의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0490] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 185의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0491] - 서열 번호 175의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 186의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0492] - 서열 번호 178의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 186의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0493] - 서열 번호 180의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 186의 제2 폴리펩타이드 사슬; 특히
 - [0494] - 서열 번호 100의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 101의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0495] - 서열 번호 103의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 102의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
 - [0496] - 서열 번호 105의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 104의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는

- [0497] - 서열 번호 158의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 300의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0498] - 서열 번호 167의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 160의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0499] - 서열 번호 183의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 176의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0500] - 서열 번호 193의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 186의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0501] - 서열 번호 285의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 284의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0502] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 164의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0503] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 284의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0504] - 서열 번호 295의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 186의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0505] - 서열 번호 295의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 296의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0506] - 서열 번호 299의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 162의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0507] - 서열 번호 285의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 300의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0508] - 서열 번호 303의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 162의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0509] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 300의 제2 폴리펩타이드 사슬; 더욱 특별하게
- [0510] - 서열 번호 158의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 300의 제2 폴리펩타이드 사슬, 또는
- [0511] - 서열 번호 291의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 164의 제2 폴리펩타이드 사슬.
- [0512] 따라서, 가장 바람직한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 158의 제1 폴리펩타이드 사슬 및 서열 번호 300의 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함할 수 있다.
- [0513] scTCR
- [0514] 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드, 따라서 V_A 및 V_B 는 단일 폴리펩타이드 사슬에 위치한다. 이러한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 단일 사슬 TCR로서 기재될 수 있다. 그러나, 항원 결합 단백질에 포함된 FR 서열 및 불변 도메인에 따라, 이는 위에서 논의한 바와 같이 단일 사슬 항체 또는 단일 사슬 TCR-항체 분자라고도 할 수 있다.
- [0515] scTCR은 제1 TCR로부터 유래되거나 적어도 제1 TCR로부터 유래된 CDR을 포함하는 가변 도메인, 제2 TCR로부터 유래되거나 적어도 제2 TCR로부터 유래된 CDR을 포함하는 가변 도메인 및 제1 또는 제2의 불변 도메인을 포함할 수 있고, 다시 말해, 단일 사슬 TCR은 하나의 TCR(예: α - 또는 γ -사슬)과 또 다른 TCR의 전체 사슬(예: β - 또는 δ -사슬)에서 유래된 가변 도메인을 포함하거나 그 반대일 수 있다. 또한, scTCR은 선택적으로 도메인을 함께 연결하는 하나 이상의 링커, 바람직하게는 펩타이드 링커를 포함할 수 있다. 또한 IL-2, IL-7 또는 IL-15와 같은 인간 사이토카인에 융합된 본 발명의 scTCR이 제공된다.
- [0516] 한 실시양태에서, 상기 단일 사슬 TCR은 $V_A-L_t-V_B$, $V_B-L_t-V_A$, $V_A-C_\alpha-L_t-V_B$, $V_A-C_\beta-L_t-V_B$, $V_A-L_t-V_B-C_\beta$, $V_A-L_t-V_B-C_\alpha$, $V_A-C_\alpha-L_t-V_B-C_\beta$, $V_A-C_\beta-L_t-V_B-C_\alpha$, 바람직하게는 $V_A-L_t-V_B$, $V_B-L_t-V_A$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 사슬 형식으로 존재하고, 여기서 V_A 는 상기 정의된 바와 같은 제1 가변 도메인이고, V_B 는 상기 정의된 바와 같은 제2 가변 도메인이고, C_α 및 C_β 는 각각 존재하거나 존재하지 않는 TCR 알파 및 베타 불변 도메인이고, L_t 은 존재하거나 존재하지 않는 링커이며 위의 정의 섹션에서 정의된 바와 같다.
- [0517] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 서열 번호 79-87 또는 89-92 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 서열 번호 79-87 또는 89-92와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열, 바람직하게는 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 scTCR이다.
- [0518] scTCR-Fab
- [0519] 단일 사슬 TCR은 C- 또는 N-말단에 연결된 추가의 가변 도메인, 특히 상기 기재된 바와 같은 V_L 및/또는 V_H 를 포함할 수 있다.

- [0520] 한 실시양태에서, 이러한 추가의 가변 도메인은 링커 L_k 를 통해 연결될 수 있다. 한 바람직한 실시양태에서, 링커 L_k 는 본원에 상기 정의된 바와 같은 링커 또는 서열 번호 360의 아미노산 서열의 힌지- C_{H1} 서열이다.
- [0521] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 V_L 또는 V_H , 바람직하게는 V_H 의 V_A , V_B 를 포함하는 제1 폴리펩타이드 사슬, 및 V_L 및 V_H 중 나머지, 바람직하게는 V_L 을 포함하는 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 scTCR-Fab이다. 바람직하게는, scTCR-Fab은 서열 번호 94-98 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 서열 번호 94-98과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 제1 폴리펩타이드 사슬, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열 또는 서열 번호 93과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 scTCR-Fab이다.
- [0522] **전장 TCR**
- [0523] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 2개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 V_A 는 (전장) TCR α - 또는 γ -사슬에 포함되고; V_B 는 (전장) TCR β -사슬 또는 δ -사슬에 포함된다. 이러한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 바람직하게는 상기 기재된 바와 같은 기존 $\alpha\beta$ TCR 또는 $\gamma\delta$ TCR의 구조를 갖는다. 한 실시양태에서, TCR은 $\alpha\beta$ TCR이고, 서열 번호 361에 따른 α 사슬 불변 도메인(TRAC) 서열 및 서열 번호 362에 따른 β 사슬 불변 도메인(TRBC1 또는 TRBC2) 서열을 포함한다.
- [0524] 한 실시양태에서, TCR 불변 도메인 서열은 임의의 적합한 종, 예컨대 임의의 포유동물, 예를 들어 인간, 래트, 원숭이, 토끼, 당나귀 또는 마우스, 바람직하게는 인간으로부터 유래될 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, TCR 불변 도메인 서열은 예를 들어 이종 서열, 바람직하게는 마우스 서열의 도입에 의해 약간 변형될 수 있으며, 이는 TCR 발현 및 안정성을 증가시킬 수 있다. 또한, 최신 기술(예를 들어 국제 특허출원 공개공보 WO 제2018/104407호, PCT/EP2018/069151호, WO 제2011/044186호, WO 제2014/018863호)로부터 공지된 추가적인 안정화 돌연변이가 도입될 수 있는데, 예를 들어 가변 영역 및/또는 TCR C 도메인 사이의 이황화 가교의 도입 및 쌍을 이루지 않은 시스테인의 제거이다.
- [0525] 특히, TCR 불변 도메인 서열은 TRAC의 엑손(exon) 2의 Cys4와 TRBC1 또는 TRBC2의 엑손 2의 Cys2 사이의 천연 이황화 결합을 제거하기 위해 절단 또는 치환에 의해 변형될 수 있다. 알파 및/또는 베타 사슬 불변 도메인 서열(들)은 또한 TRAC의 Thr 48 및 TRBC1 또는 TRBC2의 Ser 57에 대한 시스테인 잔기의 치환에 의해 변형될 수 있으며, 상기 시스테인은 TCR의 알파 및 베타 불변 도메인 사이에 이황화 결합을 형성한다. TRBC1 또는 TRBC2는 불변 도메인의 위치 75에서 시스테인에서 알라닌으로의 돌연변이 및 불변 도메인의 위치 89에서 아스파라긴에서 아스파르트산으로의 돌연변이를 추가로 포함할 수 있다. 불변 도메인은 천연 TRAC 및/또는 TRBC1/2 서열에 비해 추가적인 돌연변이, 치환 또는 결실을 추가로 또는 대안적으로 함유할 수 있다. TRAC 및 TRBC1/2라는 용어는 자연적 다형성 변이체, 예를 들어 TRAC의 위치 4에서 N에서 K로의 변형을 포함한다[브라가도(Bragado) 등의 문헌 "Int Immunol. 1994 Feb; 6(2): 223-30"].
- [0526] 본 발명은 또한 항원 결합 단백질, 특히 TCR을 표시하는 입자, 및 입자 라이브러리 내에 상기 입자를 포함시키는 것을 포함한다. 이러한 입자에는 파지, 효모, 리보솜 또는 포유동물 세포가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 입자 및 라이브러리를 생성하는 방법은 당업계에 알려져 있다[예를 들어 국제 특허출원 공개공보 WO 제2004/044004호; WO 제01/48145호, 체르빈(Chervin) 등의 문헌 "(2008) J. Immuno. Methods 339.2: 175-184" 참조].
- [0527] **핵산, 벡터 및 재조합 숙주 세포**
- [0528] 두 번째 양태에서, 본 발명은 본 발명의 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 서열을 포함하거나 이로 이루어진 단리된 핵산에 관한 것이다.
- [0529] 본 발명과 관련하여 용어 "핵산"은 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 염기 또는 둘 다의 단일 또는 이중 가닥 올리고머 또는 중합체를 지칭한다. 뉴클레오티드 단량체는 핵염기, 5탄당(예컨대 리보스 또는 2'-데옥시리보스이나 이에 제한되지 않음) 및 1 내지 3개의 인산염기로 이루어진다. 전형적으로, 핵산은 개별 뉴클레오티드 단량체 사이의 포스포디에스테르 결합을 통해 형성된다. 본 발명과 관련하여, 핵산이라는 용어에는 제한되지 않지만 리보핵산(RNA) 및 데옥시리보핵산(DNA) 분자 뿐만 아니라 다른 결합을 포함하는 핵산의 합성 형태도 포함된다[예를 들어, 닐센(Nielsen) 등의 문헌 "Science 254: 1497-1500, 1991"에 기재된 바와 같은 펩타이드 핵산]. 전형적으로, 핵산은 단일 또는 이중 가닥 분자이며 자연 발생 뉴클레오티드로 구성된다. 핵

산의 단일 가닥에 대한 묘사는 또한 (적어도 부분적으로) 상보성 가닥의 서열을 규정한다. 핵산은 단일 또는 이중 가닥일 수 있거나 이중 및 단일 가닥 서열 모두의 부분을 함유할 수 있다. 예시된 이중 가닥 핵산 분자는 3' 또는 5' 오버행(overhang)을 가질 수 있으므로 전장에 걸쳐 완전히 이중 가닥인 것이 필요하거나 가정되지 않는다. 용어 핵산은 염색체 또는 염색체 분절, 벡터(예: 발현 벡터), 발현 카세트(cassette), 네이키드(naked) DNA 또는 RNA 중합체, 프라이머, 프로브, cDNA, 게놈 DNA, 재조합 DNA, crRNA, mRNA, tRNA, 마이크로 RNA(miRNA: microRNA) 또는 소형 간섭 RNA(siRNA: small interfering RNA)를 포함한다. 핵산은 예를 들어 단일 가닥, 이중 가닥 또는 삼중 가닥일 수 있으며 특정 길이로 제한되지 않는다. 달리 표시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 명시적으로 표시된 임의의 서열에 더하여 상보적인 서열을 포함하거나 인코딩한다.

[0530] 핵산은 전체 세포, 세포 용해물에 존재할 수 있거나 부분적으로 정제된 형태 또는 실질적으로 순수한 형태의 핵산일 수 있다. 핵산은 표준 기술에 의해 다른 세포 성분 또는 다른 오염물질(예: 다른 세포 핵산 또는 단백질)로부터 정제될 때 "단리"되거나 "실질적으로 순수해진" 것이다.

[0531] 본 개시내용의 핵산 분자는 RNA의 증폭 및 역전사 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 획득될 수 있다. 일단 예를 들어 가변 사슬을 인코딩하는 DNA 단편이 획득되면, 이러한 DNA 단편은 예를 들어 가변 영역 유전자를 전장 사슬 유전자로 전환시키기 위해 표준 재조합 DNA 기술에 의해 추가로 조작될 수 있다. 이러한 조작에서 변이체 인코딩 DNA 단편은 다른 DNA 분자에, 또는 불변 영역이나 유연한 링커와 같은 또 다른 단백질을 인코딩하는 단편에 작동가능하게 연결된다. 이와 관련하여 사용될 경우 용어 "작동가능하게 연결된"은 2개의 DNA 단편이 기능적 방식으로 결합되어, 예를 들어 2개의 DNA 단편에 의해 인코딩된 아미노산 서열이 프레임내 유지되거나, 또는 단백질이 원하는 프로모터의 제어 하에 발현되도록 함을 의미하고자 한다. 가변 영역을 인코딩하는 단리된 DNA, 예를 들어 가변 알파 영역 및/또는 가변 베타 영역은 가변 인코딩 DNA를 또 다른 불변 영역 인코딩 DNA 분자에 작동가능하게 연결함으로써 전장 사슬 유전자로 전환될 수 있다. 예를 들어 TCR 또는 항체에 대한 인간 불변 영역 유전자의 서열은 당업계에서 공지되어 있으며 이들 영역을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 획득될 수 있다.

[0532] 전형적으로, 상기 핵산은 적합한 벡터에 포함될 수 있는 DNA 또는 RNA 분자이다.

[0533] 본원에 기재된 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 하나의 핵산 분자 또는 두 개의 별개의 핵산 분자 상에 인코딩될 수 있다.

[0534] 따라서, 본원에는 본원에 기재된 항원 결합 단백질 또는 이의 기능적 단편을 생산하기 위한 발현 벡터 및 숙주 세포도 제공된다.

[0535] 세 번째 양태에서, 본 발명은 본 발명의 두 번째 양태의 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다.

[0536] "벡터", "클로닝 벡터" 및 "발현 벡터"라는 용어는 DNA 또는 RNA 서열(예: 외래 유전자)을 숙주 세포에 도입하여 숙주를 형질전환시키고 도입된 서열의 발현을 촉진(예를 들어 전사 및 번역)시킬 수 있는 운반체를 지칭한다.

[0537] 항원 결합 단백질 또는 이의 기능적 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 발현하기 위해 다양한 발현 벡터가 사용될 수 있다. 바이러스 기반 및 비-바이러스 발현 벡터 모두를 사용하여 포유동물 숙주 세포에서 본원에 기재된 항원 결합 단백질 또는 이의 기능적 단편을 생성할 수 있다. 비-바이러스 벡터 및 시스템에는 플라스미드들, 플라스미드, 코스미드(cosmid), 에피솜(episome), 인공 염색체, 파지 또는 바이러스 벡터가 포함된다.

[0538] 이러한 벡터는 피험체에게 투여될 때 상기 폴리펩타이드의 발현을 일으키거나 지시하기 위한 조절 요소, 예를 들어 프로모터, 인핸서(enhancer), 종결자 등을 포함할 수 있다. 동물 세포용 발현 벡터에 사용되는 프로모터 및 인핸서의 예로는 SV40의 초기 프로모터 및 인핸서[미즈카미(Mizukami T.)의 문헌(1987)], 몰로니(Moloney) 마우스 백혈병 바이러스의 LTR 프로모터 및 인핸서[쿠와나(Kuwana Y) 등의 문헌(1987)], 프로모터[마손(Mason JO) 등의 문헌(1985)] 및 항체 증쇄의 인핸서[길리스(Gillies SD) 등의 문헌(1983)] 등이 있다.

[0539] 예를 들어, 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간) 세포에서 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩타이드의 발현에 유용한 비-바이러스 벡터는 단백질 발현을 위해 당업계에 공지된 모든 적합한 벡터를 포함한다. 플라스미드의 다른 예에는 예를 들어 pUC, pcDNA, pBR 등과 같은 복제 또는 통합 플라스미드의 기원을 포함하는 복제 플라스미드를 포함한다.

[0540] "바이러스 벡터"라는 용어는 바이러스 기원의 적어도 하나의 요소를 포함하고 바이러스 벡터 입자로 패키징될 수 있는 능력을 가지며 적어도 외인성 핵산을 인코딩하는 핵산 벡터 작제물을 지칭한다. 벡터 및/또는 입자는

관심 있는 핵산을 시험관내 또는 생체내 세포에 전달할 목적으로 활용될 수 있다. 다양한 형태의 바이러스 벡터가 당업계에 알려져 있다. 유용한 바이러스 벡터에는 레트로바이러스, 렌티바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, SV40 기반 벡터, 유두종 바이러스, 엡스타인 바르(Epstein Barr) 바이러스, 백시니아(vaccinia) 바이러스 벡터 및 쉘리키 포레스트 바이러스(SFV: Semliki Forest Virus)에 기반한 벡터가 포함된다. 재조합 바이러스는 예컨대 패키징 세포를 형질감염시키거나 헬퍼 플라스미드 또는 바이러스에 의해 일시적 형질감염시킴으로써 당업계에 공지된 기술에 의해 생산될 수 있다. 바이러스 패키징 세포의 전형적인 예에는 PA317 세포, PsiCRIP 세포, GPenv+ 세포, 293 세포 등이 포함된다. 이러한 복제 결합 재조합 바이러스를 생산하기 위한 상세한 프로토콜은 예를 들어 국제 특허출원 공개공보 WO 제95/14785호, 국제 특허출원 공개공보 WO 제96/22378호, 미국 특허 제5,882,877호, 미국 특허 제6,013,516호, 미국 특허 제4,861,719호, 미국 특허 제5,278,056호 및 국제 특허출원 공개공보 WO 제94/19478호에서 찾아볼 수 있다.

[0541] 본원에 기재된 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 동일한 벡터 또는 별도의 벡터에 존재할 수 있다. 본원에 기재된 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 동일한 벡터 또는 별도의 벡터에 존재할 수 있다.

[0542] 네 번째 양태에서, 본 발명은 본 발명의 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질, 두 번째 양태의 핵산 또는 세 번째 양태의 벡터를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다. 숙주 세포는 본 발명에 따른 핵산 및/또는 벡터로 형질감염, 감염 또는 형질전환되었을 수 있다.

[0543] "형질전환"이라는 용어는 "외래"(즉, 외인성) 유전자, DNA 또는 RNA 서열을 숙주 세포에 도입함으로써 숙주 세포가 도입된 유전자 또는 서열을 발현하여 원하는 물질, 전형적으로 본원에 기재된 항원 결합 단백질 또는 이의 기능적 단편을 생성하는 것을 의미한다. 도입된 DNA 또는 RNA 염기를 수용하고 발현하는 숙주 세포는 "형질전환되었다"

[0544] 본 발명의 핵산은 적합한 발현 시스템에서 본 발명의 재조합 항원 결합 단백질을 생산하는 데 사용될 수 있다. "발현 시스템"이라는 용어는, 예를 들어 벡터에 의해 운반되어 숙주 세포에 도입된 외래 DNA에 의해 코딩된 단백질의 발현을 위해 적합한 조건 하에서의 숙주 세포 및 상용성 벡터를 의미한다.

[0545] 일반적인 발현 시스템에는 이. 콜라이(*E. coli*) 숙주 세포 및 플라스미드 벡터, 곤충 숙주 세포 및 바큘로바이러스(Baculovirus) 벡터, 포유동물 숙주 세포 및 벡터가 포함된다. 숙주 세포의 다른 예에는 원핵 세포(예: 박테리아) 및 진핵 세포(예: 효모 세포, 포유동물 세포, 곤충 세포, 식물 세포 등)가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 예로는 이. 콜라이, 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*) 또는 사카로마이세스(*Saccharomyces*) 효모, 포유동물 세포주(예: 베로(Vero) 세포, CHO 세포, 3T3 세포, COS 세포, HEK 세포 등)뿐만 아니라 1차 또는 확립된 포유동물 세포 배양물(예컨대, 림프모세포, 섬유아세포, 배아세포, 상피세포, 신경세포, 지방세포 등으로부터 생산됨)이 포함된다. 예에는 또한 마우스 SP2/0-Ag14 세포(ATCC CRL1581), 마우스 P3X63-Ag8.653 세포(ATCC CRL1580), 디하이드로폴레이트 환원효소 유전자에 결합이 있는 CHO 세포[우라우브(Urlaub G) 등, (1980)], 래트 YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20 세포(ATCC CRL1662) 등이 포함된다. 일부 실시양태에서, YB2/0 세포가 바람직할 수 있는데, 그 이유는 키메라 또는 인간화 항체의 ADCC 활성이 이 세포에서 발현될 때 향상되기 때문이다.

[0546] 상기에 따르면, 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 본 발명의 항원 결합 단백질, 또는 본 발명의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 핵산, 또는 본 발명의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 벡터를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이고, 여기서 상기 숙주 세포는 바람직하게는 a) T 림프구 또는 T 림프구 전구 세포와 같은 림프구, 예를 들어 CD4 또는 CD8 양성 T 세포, 또는 b) 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포와 같은 재조합 발현을 위한 세포이다.

[0547] 특히, 본 발명의 항원 결합 단백질 중 일부, 특히 연결되지 않은 2개의 폴리펩타이드를 포함하는 항원 결합 단백질의 발현을 위해, 발현 벡터는 항체 중쇄를 인코딩하는 유전자 및 항체 경쇄를 인코딩하는 유전자가 별도의 벡터에 존재하는 유형 또는 두 유전자가 동일한 벡터에 존재하는 유형(탠덤(tandem) 유형)중 하나일 수 있다. 항원 결합 단백질 발현 벡터의 작성의 용이성, 동물 세포 내 도입의 용이성, 및 동물 세포 내 항체 H 및 L 사슬의 발현 수준 사이의 균형과 관련하여, 탠덤 유형의 인간화 항체 발현 벡터가 바람직하다[쉬타라(Shitara K) 등의 문헌 "J Immunol Methods. 1994. Jan. 3; 167(1-2): 271-8"]. 탠덤 유형 인간화 항체 발현 벡터의 예에는 pKANTEX93(국제 특허출원 공개공보 WO 제97/10354호), pEE18 등이 있다.

[0548] 한 실시양태에서, 이러한 재조합 숙주 세포는 본 발명의 적어도 하나의 항원 결합 단백질의 생산을 위해 사용될

수 있다.

[0549] 약학적 조성물

[0550] 다섯 번째 양태에서, 본 발명은 본 발명의 항원 결합 단백질, 본 발명의 핵산, 본 발명의 백터, 또는 본 발명의 숙주 세포 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0551] 본 발명의 항원 결합 단백질은 종양 세포에 대해 세포독성을 일으킬 수 있는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 환자의 종양 세포를 파괴하는데 유용하다. 환자의 면역 반응은, 이상적으로는 면역원성을 강화하는 제제(즉, 보조제)와 함께, 기재된 항원 결합 단백질을 환자에게 직접 투여함으로써 유도될 수 있다. 그러한 치료학적 백신접종으로부터 기원하는 면역 반응은 종양 세포에 대해 매우 특이적인 것으로 예상될 수 있는데, 그 이유는 펩타이드 SLLQHLIGL(서열 번호 50)이 비교 가능한 복제 개수로 정상 조직에서 제시되지 않거나 과다-제시되지 않아서 환자에서 정상 조직 세포에 대한 원치 않는 자가면역 반응의 위험을 방지하기 때문이다.

[0552] 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 항원 결합 단백질에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0553] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물" 또는 "치료학적 조성물"은 피험체에게 적절하게 투여될 때 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 화합물 또는 조성물을 지칭한다.

[0554] 일부 실시양태에서, 피험체는 환자로도 지칭될 수 있다.

[0555] 이러한 치료학적 또는 약학적 조성물은 치료 유효량의 본 발명의 항원 결합 단백질 또는 치료제를 추가로 포함하는 항원 결합 단백질을 투여 방식에 적합하도록 선택된 약학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 제형 제제와 혼합하여 포함할 수 있다.

[0556] 본 발명의 항원 결합 단백질은 일반적으로 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 약학적으로 허용되는 담체 희석제를 포함하는 멸균된 약학적 조성물의 일부로서 공급될 것이다.

[0557] "약학적으로" 또는 "약학적으로 허용되는"은 포유동물, 특히 인간에게 적절하게 투여될 때 부작용, 알레르기 반응 또는 기타 불리한 반응을 일으키지 않는 분자 실체 및 조성물을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제는 무독성의 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 모든 유형의 제형 보조제를 지칭한다.

[0558] "약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제"는 "약학적으로 허용되는 희석제" 또는 "약학적으로 허용되는 비히클"로도 지칭될 수 있으며, 생리학적으로 상용 가능한 용제, 증량제, 안정화제, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서 담체는 수성 담체이다.

[0559] 또 다른 양태에서, 수성 담체는 본원에 기재된 항원 결합 단백질과 조합될 때 개선된 특성, 예를 들어 개선된 용해도, 효능 및/또는 개선된 면역요법을 부여할 수 있다.

[0560] 약학적 조성물의 형태, 투여 경로, 투여량 및 투약계획은 당연히 치료할 증상, 질병의 중증도, 환자의 연령, 체중 및 성별 등에 따라 달라진다. 이러한 약학적 조성물은 임의의 적합한 형태일 수 있다(환자에게 투여하려는 원하는 방법에 따라 달라짐). 이는 단위 투여 형태로 제공될 수 있고 일반적으로 밀봉된 용기에 제공되며 키트의 일부로 제공될 수 있다. 이러한 키트에는 일반적으로(반드시 그런 것은 아니지만) 사용 지침이 포함된다. 이는 복수의 상기 단위 투여 형태를 포함할 수 있다.

[0561] 생물학적 반감기와 같은 경험적 고려사항은 일반적으로 투여량 결정에 영향을 미친다. 투여 빈도는 치료 과정 전반에 걸쳐 결정 및 조정될 수 있으며 암세포 수 감소, 암세포 감소 유지, 암세포 증식 감소 또는 암세포 사멸을 기반으로 한다. 대안적으로, 항원 결합 단백질의 지속적인 연속 방출 제형이 적절할 수 있다. 지속 방출을 달성하기 위한 다양한 제형 및 장치가 당업계에 알려져 있다.

[0562] 한 실시양태에서, 항원 결합 단백질의 투여량은 1회 이상의 투여를 받은 개별체에서 경험적으로 결정될 수 있다. 개별체에게는 항원 결합 단백질의 증분 투여량이 제공된다. 항원 결합 단백질의 효능을 평가하기 위해, 암세포 상태의 표지자가 수반될 수 있다. 여기에는 FACS에 의한 암세포 증식 및 세포 사멸의 직접 측정, 기타 영상 기술; 그러한 측정에 의해 평가된 건강 개선 또는 허용된 테스트에 의해 측정된 삶의 질 향상 또는 생존 연장이 포함된다. 투여량은 개별체, 질병의 단계, 사용된 과거 및 현재의 치료법에 따라 달라질 것이라는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

- [0563] 특히, 약학적 조성물은 주사될 수 있는 제형에 대해 약학적으로 허용되는 비히클을 함유한다. 이는 특히 등장성, 멸균 식염수 용액(일인산나트륨 또는 이인산나트륨, 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 염화마그네슘 등 또는 이러한 염의 혼합물)일 수 있거나, 경우에 따라 멸균수 또는 생리 식염수를 첨가하여 주사용 용액의 구성을 허용하는 건조, 특히 동결 건조 조성물일 수 있다.
- [0564] 투여에 사용되는 용량은 다양한 매개변수의 함수로서, 특히 사용되는 투여 방식, 관련 병리학 또는 대안적으로 원하는 치료 기간의 함수로서 조정될 수 있다.
- [0565] 약학적 조성물을 제조하기 위해, 본 발명의 항원 결합 단백질의 유효량은 약학적으로 허용되는 담체 또는 수성 매질에 용해되거나 분산될 수 있다.
- [0566] 주사용으로 적합한 약학적 형태에는 멸균 수용액 또는 분산액; 참깨유, 땅콩유 또는 수성 프로파일렌 글리콜을 포함하는 제형; 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우에 형태는 멸균되어야 하며 쉽게 주사할 수 있을 정도로 유동성이 있어야 한다. 이는 제조 및 보관 조건 하에서 안정적이어야 하며 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다.
- [0567] 유리 염기 또는 약리학적으로 허용되는 염으로서의 활성 화합물의 용액은 히드록시프로파일셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적절하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물 및 오일에서 제조될 수 있다. 일반적인 보관 및 사용 조건에서 이러한 제제에는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제가 포함되어 있다.
- [0568] 본 발명의 항원-결합 단백질은 중성 또는 염 형태의 조성물로 제형화될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염에는 산부가염(단백질의 유리 아미노 기로 형성됨)이 포함되며 이는 예를 들어 염산 또는 인산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산으로 형성된다. 유리 카르복실기로 형성된 염은 또한 예를 들어 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘 또는 수산화철과 같은 무기 염기, 및 이소프로파일아민, 트리메틸아민, 글리신, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유래될 수 있다.
- [0569] 멸균 주사용 용액은 필요에 따라 위에서 열거한 다양한 기타 성분과 함께 적절한 용매에 필요한 양의 활성 화합물을 혼입한 후 여과 멸균하여 제조된다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질과 위에 열거된 것 중 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균 활성 성분을 혼입하여 제조된다. 멸균 주사용 용액 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 미리 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.
- [0570] 직접 주사를 위한 더 많거나 더 농축된 용액의 제조도 고려되며, 여기서 용매로서 DMSO를 사용하면 극도로 빠른 침투를 초래하여 고농도의 활성제를 작은 종양 영역에 전달하는 것으로 구상된다.
- [0571] 제형화 시, 용액은 투여량 제형과 상용성인 방식으로 그리고 치료학적으로 유효한 양으로 투여될 것이다. 제형은 상기 기재된 주사액 형태와 같은 다양한 투여 형태로 쉽게 투여할 수 있지만, 약물 방출 캡슐 등도 사용될 수 있다.
- [0572] 항원 결합 단백질의 제조 방법
- [0573] 여섯 번째 양태에서, 본 발명은:
- [0574] (a) 숙주 세포를 제공하는 단계,
- [0575] (b) 항원 결합 단백질을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 유전자 작제물을 제공하는 단계,
- [0576] (c) 상기 유전자 작제물을 상기 숙주 세포에 도입하는 단계,
- [0577] (d) 상기 숙주 세포에 의해 상기 유전자 작제물을 발현시키는 단계, 및 선택적으로
- [0578] (e) 상기 항원 결합 단백질을 발현 및/또는 분비하는 세포를 선택하는 단계를 포함하는, 본 발명의 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0579] 한 실시양태에서, 방법은 숙주 세포로부터 항원 결합 단백질을 단리 및 정제하고, 선택적으로 T 세포에서 항원 결합 단백질을 재구성하는 단계를 추가로 포함한다. 당업자는 항원 결합 단백질을 발현하는데 적합한 숙주 세포를 선택할 수 있다.
- [0580] 본 발명의 항원 결합 단백질은 제한없이 임의의 화학적, 생물학적, 유전적 또는 효소적 기술과 같은 당업계에

공지된 임의의 기술에 의해 단독으로 또는 조합하여 생산될 수 있다.

- [0581] 본 발명의 항원 결합 단백질은 예를 들어 단백질 A-세파로스(sepharose), 수산화이회석 크로마토그래피, 겔 전 기영동, 투석 또는 친화성 크로마토그래피와 같은 항체 정제 절차에 의해 배양 배지로부터 적합하게 분리된다.
- [0582] 한 실시양태에서, 본원에서 발현된 항원 결합 단백질 또는 폴리펩타이드를 회수하는 것은 단백질 A 크로마토그래피, 카파 선택 크로마토그래피 및/또는 크기 배제 크로마토그래피, 바람직하게는 단백질 A 크로마토그래피 및/또는 크기 배제 크로마토그래피, 더욱 바람직하게는 단백질 A 크로마토그래피 및 크기 배제 크로마토그래피를 수행하는 것을 지칭한다.
- [0583] 원하는 서열의 아미노산 서열을 알면, 당업자는 폴리펩타이드 생산을 위한 표준 기술에 의해 본 발명의 항원 결합 단백질을 생산할 수 있다. 예를 들어, 이는 잘 알려진 고체상 방법, 특히 상업적으로 이용 가능한 펩타이드 합성 장치[예: 캘리포니아주 포스터 시티 소재의 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems)에서 제조한 장치]를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 합성될 수 있다. 다르게는, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단백질은 당업계에 공지된 재조합 DNA 및 유전자 형질감염 기술에 의해 생산될 수 있다[모리슨(Morrison SL.) 등의 문헌(1984) 및 미국 특허 제5,202,238호; 및 제5,204,244호 참조]. 예를 들어, 원하는 (폴리)펩타이드를 인코딩하는 DNA 서열을 발현 벡터에 혼입하고 이러한 벡터를 원하는 폴리펩타이드를 발현할 적합한 진핵 또는 원핵 숙주에 도입한 후 DNA 발현 산물로서 단편을 수득할 수 있고, 이는 잘 알려진 기술을 사용하여 단리될 수 있다.
- [0584] 한 예에서, 즉 TCER(등록상표)의 경우, V_H 및 V_L 과 가변 알파(V_{α}) 및 가변 베타(V_{β})의 다양한 조합을 코딩하는 DNA 서열뿐만 아니라 링커를 코딩하는 DNA 서열은 예를 들어 유전자 합성에 의해 수득될 수 있다. 생성된 DNA-서열은 예를 들어 인간 IgG4[수탁 번호: K01316] 및 IgG1[수탁 번호: P01857]로부터 각각 유래된 힌지 영역 CH_2 및 CH_3 도메인을 코딩하는 발현 벡터 내로 프레임내 클로닝될 수 있고 추가로 조작될 수 있다. 추가적인 사슬간 이황화 결합 안정화의 존재 및 부재하에 CH_3 도메인에 노브-인투-홀 돌연변이를 혼입하기 위해, CH_2 에서 N-글리코실화 부위를 제거하기 위해(예: N297Q 돌연변이); F_c -침묵 돌연변이를 도입하거나 추가적인 이황화 결합 안정화를 V_L 및 V_H 에 도입하기 위해 라이터(Reiter) 등에 의해 기재된 방법에 따라 각각 조작이 수행될 수 있다 [보존된 골격구조 영역으로 조작된 이황화 결합에 의한 재조합 면역독소의 Fv 단편의 안정화(Stabilization of the Fv Fragments in Recombinant Immunotoxins by Disulfide Bonds Engineered into Conserved Framework Regions), Biochemistry, 1994, 33, 5451- 5459].
- [0585] 종래의 재조합 DNA 및 유전자 형질감염 기술에 기초한 인간화 항체를 생산하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며[예를 들어, 리에흐만(Riechmann L.) 등의 문헌(1988); 노이베르거(Neuberger MS.) 등의 문헌(1985) 참조], 항원 결합 단백질의 생산에 쉽게 적용될 수 있다.
- [0586] 한 예에서, 본 발명의 재조합 항원 결합 단백질의 발현을 위한 벡터는 예를 들어 HCMV 유래 프로모터 요소인 pUC 19 유도체에 의해 제어되는 모노시스트론성(monocistronic)으로 고안되었다. 예를 들어, 플라스미드 DNA는 표준 배양 방법에 따라 이. 콜라이에서 증폭되었고 이후 시판되는 키트[마세레이 앤 나겔(Macherey & Nagel)]를 사용하여 정제되었다. 정제된 플라스미드 DNA를 예를 들어 제조업체[ExpiCHO(상표명) 시스템, 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)]의 지침에 따라 CHO-S 세포의 일시적 형질감염에 사용하였다. 형질감염된 CHO 세포를 예를 들어 32°C 내지 37°C에서 6 내지 14일 동안 배양하고 ExpiCHO(상표명) 공급 용액을 1 내지 2회 공급하였다.
- [0587] 예를 들어, 사르토클리어 다이내믹스(Sartoclear Dynamics: 등록상표) 랩 필터 에이드(Lab Filter Aid)[사르토리우스(Sartorius)]를 사용하여 여과(0.22 μ m)에 의해 조절된 세포 상청액을 청정화시켰다. 이종특이적 항원 결합 단백질은 예를 들어 친화성 및 크기 배제 크로마토그래피를 직렬로 수행하도록 장착된 액타 퓨어(Akta Pure) 25 L FPLC 시스템[지이 라이프사이언시스(GE Lifesciences)]을 사용하여 정제되었다. 예를 들어, 표준 친화성 크로마토그래피 프로토콜에 따라 단백질 A 또는 L 컬럼(지이 라이프사이언시스)에서 친화성 크로마토그래피를 수행하였다. 예를 들어, 고순도 단량체 단백질을 수득하기 위해 표준 프로토콜에 따라 예를 들어 슈퍼덱스(Superdex) 200pg 16/600 컬럼(지이 라이프사이언시스)을 사용하여 친화성 컬럼으로부터 용출(pH 2.8) 직후 크기 배제 크로마토그래피를 수행하였다. 단백질 농도는 예를 들어 예측된 단백질 서열에 따라 계산된 흡광 계수를 사용하여 나노드롭(NanoDrop) 시스템[써모 사이언티픽(Thermo Scientific)]에서 결정되었다. 필요한 경우 비바스핀(Vivaspin) 장치(사르토리우스)를 사용하여 농도를 조정하였다. 마지막으로, 정제된 분자를 예를 들어 인산염 완충 식염수에 2 내지 8°C의 온도에서 약 1mg/ml의 농도로 보관하였다.

- [0588] 정제된 이중특이적 항원 결합 단백질의 품질은 예를 들어, 300mM NaCl을 함유하는 50mM 인산나트륨(pH 6.8)에서 진행되는 MabPac SEC-1 컬럼(5 μ m, 7.8 \times 300mm) 상의 HPLC-SEC에 의해 밴퀴쉬(Vanquish) UHPLC 시스템 내에서 결정되었다.
- [0589] **치료 방법 및 용도**
- [0590] 일곱 번째 양태에서, 본 발명은 의학 분야에서, 특히 증식성 질환의 진단, 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질, 두 번째 양태의 핵산, 세 번째 양태의 벡터, 네 번째 양태의 숙주 세포, 또는 다섯 번째 양태의 약학적 조성물을 제공한다. 치료 용도(즉, 예방 및/또는 치료)를 위해, 항원 결합 단백질은 MHC와 복합체를 이루는 PRAME 항원성 펩타이드에 결합하는 제1 항원 결합 부위(즉, V_A 및 V_B에 의해 형성된 항원 결합 부위) 및 효과기 세포의 항원에 결합하는 제2 항원 결합 부위(즉, V_L 및 V_H에 의해 형성된 항원 결합 부위)를 포함하는 것이 바람직하다. 본 발명자들은 본 발명의 몇몇 이중특이적 화합물에 대한 시험관내 실험 섹션에서 Hs695T 및 U2OS와 같은 PRAME 양성 암 세포주에 대한 이들 작제물의 세포독성 활성을 보여주었다. 또한, 본 발명자들은 펩타이드 PRAME-004를 제시하지 않는 세포주에서 이중특이적 항원 결합 단백질에 의해 미미한 용해만이 유도되었기 때문에 상기 세포독성 활성이 매우 특이적이고 PRAME-양성 세포에 제한된다는 것을 입증하였다.
- [0591] 따라서, 본 발명의 항원 결합 단백질, 특히 TCER(등록상표)과 같은 이중특이적 항원 결합 단백질은 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 인간 및/또는 비인간 포유동물에서 치료학적 목적으로 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 세포 표면에 펩타이드 SLLQHLIGL(서열 번호 50):MHC 복합체를 제시하는 종양 세포에 결합하여 종양 세포의 성장을 감소시키고/시키거나 종양 세포를 사멸시킬 수 있다. 항원 결합 단백질은 생리학적(예를 들어, 생체내) 조건에서 결합을 촉진하는 농도로 투여되는 것으로 이해된다. 다른 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 폐, 유방, 난소 또는 신장과 같은 다양한 조직의 종양 세포를 겨냥한 면역요법에 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 단독으로 종양 세포에 결합하여 종양 세포의 성장을 감소시키고/시키거나 사멸시킬 수 있다.
- [0592] 따라서, 본 발명은 본원에서 상기 "항원 결합 단백질", "핵산" 또는 "약학적 조성물" 섹션에서 정의된 바와 같은 본 발명에 따른 항원 결합 단백질, 핵산 또는 벡터, 숙주 세포 또는 약학적 조성물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 증식성 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. .
- [0593] 특정 실시양태에서, 본 발명은 세포 표면에서 본 발명의 항원 결합 단백질을 발현하는 T 세포를 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 앓고 있는 피험체를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0594] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 세포 표면에서 본 발명의 항원 인식 작제물을 발현하는 T 세포를 포함하는 조성물을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 갖는 피험체에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.
- [0595] 한 실시양태에서, 상기 방법에서 언급된 면역 반응은 세포독성 T 세포 반응이다.
- [0596] 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질, 본 발명의 핵산 또는 본 발명의 벡터, 본 발명의 숙주 세포 또는 본 발명의 약학적 조성물은 증식성 질환의 진단, 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0597] 본 발명은 또한 피험체의 증식성 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따른 항원 결합 단백질, 핵산 또는 벡터, 숙주 세포 또는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0598] 한 실시양태에서, 본 발명은 MHC 단백질과 복합체를 이루는 SLLQHLIGL(서열 번호 50)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드를 제시하는 암을 앓고 있는 환자에게 본 개시내용의 항원 결합 단백질을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 암은 급성 골수성 백혈병, 유방암, 담관세포 암종, 담낭암, 교모세포종, 간세포 암종, 두경부 편평세포 암종, 흑색종, 무색소성 흑색종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암 선암종, 비소세포 폐암, 편평세포 비소세포 폐암, 난소암, 식도암, 신장세포 암종, 소세포 폐암, 방광 암종, 자궁암 및 자궁내막암, 골육종, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장 암종, 활막 육종으로 이루어진 암의 군으로부터 선택된다.
- [0599] 한 실시양태에서, 본 발명은 피험체의 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명에 따른 항원 결합 단백질, 핵산 또는 벡터, 숙주 세포 또는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

- [0600] 용어 "피험체" 또는 "개별체"는 상호교환적으로 사용되며, 예를 들어 인간 또는 비인간 포유동물이고, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [0601] 본 발명과 관련하여, "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 치료학적 용도(즉, 특정 질병을 앓고 있는 피험체에 대한)를 의미하며, 그러한 질환 또는 증상의 하나 이상의 증후의 진행을 역전시키거나 완화시키거나 억제하는 것을 의미한다. 따라서, 치료란 질병의 완치를 유도하는 치료뿐만 아니라, 질병의 진행을 늦추거나 피험체의 생존을 연장시키는 치료도 지칭한다.
- [0602] "예방하는"은 예방적 사용(즉, 특정 질병이 발병하기 쉬운 피험체에 대한)을 의미한다.
- [0603] 한 실시양태에서, "질병" 또는 "질환"은 본 발명의 항원 결합 단백질을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 임의의 증상이다. 한 실시양태에서, 이는 피험체가 해당 질환에 걸리기 쉬운 병리학적 상태를 포함하는 만성 및 급성 질환 또는 질병을 포함한다. "치료가 필요한"이란 용어는 이미 질환을 앓고 있는 피험체뿐만 아니라 그 질환을 예방해야 하는 피험체도 지칭한다.
- [0604] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 본원에 기재된 바와 같이 이중특이적이고, 더욱 특히 TCER (등록상표)이다.
- [0605] 암과 같은 "증식성 질환"은 세포의 조절되지 않은 및/또는 부적절한 증식과 관련된다.
- [0606] 따라서, 한 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다.
- [0607] 추가의 실시양태에서, 암은 PRAME-항원이 과발현되고, 돌연변이되고/되거나 MHC와 연관된 PRAME-유래 종양 관련 항원이 제시되는 암이다.
- [0608] 따라서, 특히 바람직한 암은 PRAME 양성 암이다.
- [0609] 본 발명과 관련하여, 예를 들어 PRAME-004 펩타이드와 같은 관련 펩타이드가 NCI에 의한 가이드라인에 따라 모든 암의 >98%로 제시되는 경우 암은 "PRAME 양성"인 것으로 간주된다. 본원에 명명된 다른 모든 적응증에서는 이러한 암 치료의 표준인 생검이 수행될 수 있으며 XPresident(등록상표) 및 관련 방법에 따라 펩타이드가 식별될 수 있다(국제 특허출원 공개공보 WO 제03/100432호, WO 제2005/076009호, WO 제2011/128448호, WO 제2016/107740호, 미국 특허 제7,811,828호, 제9,791,444호 및 US 제2016/0187351호)(각각의 내용은 전체가 참고로 본원에 포함됨). 한 실시양태에서, 암은 예를 들어 본 발명의 항원 결합 단백질을 사용하여 쉽게 분석(즉, 진단)된다. 항원 결합 단백질을 사용하여 항원 발현 암을 확인하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 암종은 피부 또는 신체 기관을 덧대거나 덮는 조직에서 발생하는 특정 유형의 암이기 때문에 용어 "암" 및 "암종"은 본원에서 상호교환적으로 사용되지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0610] 한 실시양태에서, PRAME "양성"인, 즉 표적 펩타이드를 제시하는 암은 급성 골수성 백혈병, 유방암, 담관세포 암종, 담낭암, 교모세포종, 간세포 암종, 두경부 편평세포 암종, 흑색종, 무색소성 흑색종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암 선암종, 비소세포 폐암, 편평세포 비소세포 폐암, 난소암, 식도암, 신장세포 암종, 소세포 폐암, 방광 암종, 자궁 및 자궁내막암, 골육종, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장 암종 및 활막육종, 바람직하게는 유방암, 담관세포 암종, 간세포 암종, 두경부 편평세포 암종, 편평세포 비소세포 폐암, 난소암, 식도암, 신장세포 암종, 소세포 폐암, 방광 암종, 자궁암 및 자궁내막암, 및 활막육종으로 이루어진 암의 군으로부터 선택된다.
- [0611] 한 실시양태에서, 암은 PRAME-항원이 과발현되고, 돌연변이되고/되거나 MHC와 연관된 PRAME-유래 종양 연관된 항원이 제시되는 암인 경우, 예를 들어, 본 발명의 항원 결합 단백질을 사용하여 쉽게 분석될 수 있다. 항원 결합 단백질을 사용하여 항원 발현 암을 확인하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0612] 암 치료에 대한 지침을 제공하는 텍스트 중에는 문헌[Cancer, Principles and Practice of Oncology, 4th Edition, DeVita *et al*, Eds. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa. (1993)]이 있다. 암의 특정 유형과 환자의 전반적인 상태 등 당업계에서 인식되는 기타 요인에 따라 적절한 치료학적 접근법이 선택된다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 단독으로 사용될 수 있거나 암 환자 치료에 있어서 다른 항종양제를 사용하는 치료 투약 계획에 참가될 수 있다.
- [0613] 따라서, 일부 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 예를 들어 화학치료제, 비화학치료제, 항종양제 및/또는 방사선과 같은 암 치료에 널리 사용되는 다양한 약물 및 치료와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다.
- [0614] 한 실시양태에서, 본 발명은 MHC 단백질과 복합체를 이루는 SLLQHLIGL(서열 번호 50)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 펩타이드를 제시하는 암에 걸린 환자에게 본 개시내용의 항원 결합 단백질을 투여하는 단

계를 포함하는, 상기 암 환자의 치료 방법에 관한 것으로, 여기서 이러한 암은 급성 골수성 백혈병, 유방암, 담관세포 암종, 담낭암, 교모세포종, 간세포 암종, 두경부 편평세포 암종, 흑색종, 무흑색성 흑색종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암 선암종, 비소세포 폐암, 편평세포 비소세포 폐암, 난소암, 식도암, 신장세포 암종, 소세포 폐암, 방광 암종, 자궁 및 자궁내막암, 골육종, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장 암종 및 활막육종으로 이루어진 암의 군으로부터 선택된다.

- [0615] 본 명세서에서 "진단"은 의학적 진단을 지칭하며 어떤 질병이나 증상이 개별체의 증후 및 징후를 설명하는지 결정하는 것을 지칭한다.
- [0616] 항원 결합 단백질 또는 이의 약학적 조성물의 "치료 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용할 수 있는 합리적인 이익/위험 비율로 상기 증식성 질환을 치료하기에 충분한 항원 결합 단백질의 양을 지칭한다. 그러나, 본 발명의 항원 결합 단백질, 핵산 또는 벡터, 숙주 세포 또는 약학적 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정한 치료 유효 용량 수준은 치료되는 질환 및 질환의 중증도; 사용된 특정 항원 결합 단백질의 활성; 사용된 특정 조성, 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별 및 식이요법; 사용된 특정 폴리펩타이드의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 폴리펩타이드와 함께 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자들에 좌우될 것이다. 예를 들어, 원하는 치료 효과를 달성하는 데 필요한 것보다 낮은 수준에서 화합물의 용량을 시작하고 원하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점진적으로 증가시키는 것이 당업계에 잘 알려져 있다.
- [0617] 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질을 사용한 치료의 효능은 생체내, 예를 들어 암 마우스 모델에서, 예를 들어 치료군과 대조군 사이의 중앙 부피 변화를 측정함으로써 분석된다.
- [0618] 본 발명의 약학적 조성물, 벡터, 핵산 및 세포는 실질적으로 순수한 형태이고, 예를 들어 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 순수하다.
- [0619] 본 발명의 항원 결합 단백질, 본 발명의 핵산 또는 본 발명의 벡터, 본 발명의 숙주 세포 또는 본 발명의 약학적 조성물은 임의의 실행가능한 방법에 의해 투여될 수 있다.
- [0620] 본원에 개시된 바와 같이, 일부 실시양태에서 상기 정의된 바와 같은 숙주 세포는 본원에 기재된 의학적 용도 또는 치료 방법에 사용된다. 동일한 실시양태에서, 숙주 세포는 바람직하게는 림프구, 예를 들어 T 림프구 또는 T 림프구 전구 세포, 예를 들어 CD4 또는 CD8 양성 T 세포, 가장 바람직하게는 T 세포이다.
- [0621] 따라서, 본 발명의 숙주 세포, 바람직하게는 T 세포는 치료학적 조성물의 활성 성분으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 표적 세포가 펩타이드 SLLQHLIGL(서열 번호 50)을 포함하는 폴리펩타이드를 비정상적으로 발현하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 유효 수의 숙주 세포, 바람직하게는 T 세포를 투여하는 것을 포함한다. 이 방법과 관련하여, 숙주 세포는 일단 피험체에 투여되면 바람직하게는 면역 반응을 유도한다.
- [0622] 한 양태에서, TCR 유발 면역 반응 또는 T 세포 반응은 시험관내 또는 생체내에서 SLLQHLIGL(서열 번호 50)과 같은 펩타이드에 의해 유도된 효과기 기능의 증식 및 활성화를 지칭할 수 있다. MHC 클래스 I 제한된 세포독성 T 세포의 경우, 예를 들어 효과기 기능은 펩타이드 펄스화, 펩타이드-전구체 펄스화 또는 자연적인 펩타이드 제시 표적 세포의 용해, 사이토카인, 바람직하게는 펩타이드에 의해 유도된 인터페론-감마, TNF-알파 또는 IL-2의 분비, 효과기 분자[예: 펩타이드에 의해 유도된 그랜자임(granzyme) 또는 퍼포린(perforin)]의 분비 또는 탈과립일 수 있다.
- [0623] 따라서, 위에서 정의된 숙주 세포는 피험체(자가) 또는 다른 개체체로부터 유래할 수 있으며, 바람직하게는, 상기 다른 개체체는 건강하다.
- [0624] "건강한"이란 피험체가 일반적으로 양호한 건강 상태이고, 바람직하게는 유능한 면역 체계를 갖고, 더욱 바람직하게는 쉽게 테스트되고 검출될 수 있는 임의의 질병을 앓고 있지 않음을 의미한다.
- [0625] 특정 예에서 숙주 세포는 T 세포이다. 따라서, 본 발명과 관련하여, 상기 본원에 정의된 T 세포가 약제로 사용되는 경우, 일반적으로 T 세포는 성분채집술에 의해 피험체로부터 수집된다. 그 다음, T 세포는 세포 표면에 본 발명의 항원 결합 단백질을 발현하도록 유전적으로 조작되고, 유전적으로 조작된 T 세포는 증폭된 후 피험체에 다시 주입된다. 이 예에서, 항원 결합 단백질은 바람직하게는 TCR이다.

- [0626] 또 다른 접근법에서, 숙주 세포는 중간엽 줄기세포와 같은 줄기세포일 수 있고 본 발명의 항원 결합 단백질을 발현하도록 조작된다. 이 예에서, 항원 결합 단백질은 상기 정의된 바와 같은 항체, scTCR 또는 디아바디와 같은 가용성 단백질이다.
- [0627] 따라서, 숙주 세포는 본원의 상기 '핵산, 벡터 및 재조합 숙주 세포' 섹션에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 핵산 및/또는 벡터로 형질감염, 감염 또는 형질전환되었다.
- [0628] 숙주 세포가 형질감염되어 본 발명의 항원 결합 단백질을 발현하는 경우, 바람직하게는 세포는 항원 결합 단백질을 발현할 수 있는 발현 벡터를 포함한다. 이후 숙주 세포는 활성화된 숙주 세포로 지정될 수 있다.
- [0629] 이러한 소위 T 세포의 입양 전달을 위한 프로토콜은 당업계에 잘 알려져 있다. 이에 대한 보고는 가티노니 (Gattinoni) 등의 문헌[Nat. Rev. Immunol. 6(2006): 383-393]; 및 모간(Morgan, R. A.) 등의 문헌[Science 314 (2006): 126-129]에서 찾아볼 수 있다.
- [0630] 시험관내에서 T 세포를 생성하기 위해 수많은 다른 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 자가 종양 침윤 림프구를 CTL 생성에 사용할 수 있다. 플레반스키(Plebanski) 등의 문헌[Eur. J Immunol 25(1995): 1783-1787]은 T 세포 제조에 자가 말초 혈액 림프구(PLB: peripheral blood lymphocyte)를 사용하였다. 또한, B 세포는 자가 T 세포 생산에 사용될 수 있다.
- [0631] 동종이형 세포는 또한 T 세포의 제조에 사용될 수 있으며 방법은 US 제6805861호에 자세히 설명되어 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다.
- [0632] 펩타이드 SLLQHLIGL(서열 번호 50)를 겨냥하여 본 발명의 항원 결합 단백질을 발현하는 숙주 세포는 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 추가 양태는 본 발명의 전술한 방법에 의해 수득할 수 있는 활성화된 숙주 세포를 제공한다.
- [0633] 상기 방법에 의해 생산된 활성화된 숙주 세포는 SLLQHLIGL 펩타이드(서열 번호 50)를 포함하는 폴리펩타이드를 비정상적으로 발현하는 세포를 특이적으로 인식할 수 있다.
- [0634] 본 발명자들이 "비정상적으로 발현된다"는 것은 또한 폴리펩타이드가 정상(건강한) 조직에서의 발현 수준과 비교하여 과발현되거나 유전자가 종양이 유래된 조직에서는 침묵하지만 종양에서는 발현된다는 것을 의미한다. 본 발명자들이 "과발현된다"라 함은 폴리펩타이드가 정상 조직에 존재하는 것의 적어도 1.2배 수준으로 존재함을 의미하며; 바람직하게는 정상 조직에 존재하는 수준의 2배 이상, 더욱 바람직하게는 5배 또는 10배 이상의 수준이다.
- [0635] 한 양태에서, 숙주 세포, 특히 T 세포는 그의 항원 결합 단백질, 특히 그의 TCR을 통해 PRAME-004-복합체와 상호작용(예를 들어 결합)함으로써 세포를 인식한다. 숙주 세포는 표적 세포가 펩타이드 SLLQHLIGL(서열 번호 50)을 포함하는 폴리펩타이드를 비정상적으로 발현하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에 유용하며, 이때 환자에게 유효한 수의 활성화된 숙주 세포가 투여된다. 환자에게 투여되는 T 세포는 상기 기재된 바와 같이 환자로부터 유래되고 활성화될 수 있다(즉, 자가 T 세포이다). 다르게는, T 세포는 환자로부터 유래된 것이 아니라 다른 개별체로부터 유래된 것이다. 물론, 개별체가 건강한 개별체라면 바람직하다. 본 발명자들이 "건강한 개별체"라 함은 개별체가 일반적으로 양호한 건강 상태이고, 바람직하게는 유능한 면역 체계를 갖고, 더욱 바람직하게는 쉽게 테스트되고 검출될 수 있는 임의의 질병을 앓고 있지 않음을 의미한다.
- [0636] 생체내에서, 본 발명에 따른 CD8-양성 T 세포의 표적 세포는 종양의 세포(때때로 MHC 클래스 II를 발현함) 및/또는 종양 주변의 간질 세포(종양 세포)(때때로 MHC 클래스 II를 발현하기도 함)일 수 있다[덴젤(Dengjel, J.) 등의 문헌 "Clin Cancer Res 12(2006): 4163-4170"].
- [0637] **진단 용도**
- [0638] PRAME는 상기 본원에 정의된 PRAME 발현 암의 표면에서 발현된다. 항원 PRAME는 암 표지자로 구성되므로 항암 치료의 효과를 나타내거나 질병의 재발을 검출하는 데 사용될 가능성이 있다.
- [0639] 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 진단제로서, 특히 생체내 진단제로서 사용하기 위한 첫 번째 양태의 항원 결합 단백질, 두 번째 양태의 핵산, 세 번째 양태의 벡터, 네 번째 양태의 숙주 세포, 또는 다섯 번째 양태의 약학적 조성물을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 진단제는 증식성 질환의 진단을 위한 것이다. 더욱 바람직한 실시양태에서, 진단제는 MHC 단백질과 복합체를 이루는 SLLQHLIGL(서열 번호 50)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 펩타이드를 제시하는 암 진단을 위한 것이며, 바람직하게는 상기 암은 급성 골수성 백혈병,

유방암, 담관세포 암종, 담낭암, 교모세포종, 간세포 암종, 두경부 편평세포 암종, 흑색종, 무색소성 흑색종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암 선암종, 비소세포 폐암, 편평세포 비소세포 폐암, 난소암, 식도암, 신장세포 암종, 소세포 폐암, 방광 암종, 자궁 및 자궁내막암, 골육종, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장 암종, 및 활막육종으로 이루어진 암의 군으로부터 선택된다.

[0640] 당업자는 진단 목적을 위해 항원 결합 단백질이 V_A 및 V_B 를 포함하지만 바람직하게는 V_L 및 V_H 를 포함하지 않는다는 것을 인식한다.

[0641] 한 실시양태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 치료제에 대한 환자의 감수성을 결정하거나 항암 치료법의 효과를 모니터링하거나 치료 후 질병의 재발을 검출하기 위해 PRAME 발현 종양을 표적으로 삼는 치료법과 관련하여 분석의 성분으로 사용된다. 특히, 본원에 정의된 V_A 및 V_B 도메인을 포함하는 항원 결합 단백질은 이중특이적 항원 결합 단백질이 치료제의 성분으로 사용되는 진단 분석의 성분으로 사용된다.

[0642] 따라서, 본 발명의 추가 목적은 피험체에서 PRAME 발현을 생체내 검출하기 위해 사용하기 위한, 또는 피험체의 생물학적 샘플에서 PRAME 발현을 생체의 또는 시험관내 검출하기 위해 사용하기 위한 본 발명에 따른 항원 결합 단백질에 관한 것이다. 상기 검출은 종양 세포에서 표면 단백질 PRAME의 발현을 검출함으로써, 특히

[0643] a) 피험체에서 암의 존재를 진단하거나,

[0644] b) PRAME를 표적으로 삼는 치료제에 대한 암 환자의 감수성을 결정하거나

[0645] c) 항-PARME 암 치료법의 효능을 모니터링하거나 항-PARME 암 치료법, 특히 본 발명에 따른 이중특이성을 갖는 단백질에 의한 치료법을 사용한 후 암 재발을 검출하고자 한다.

[0646] 한 실시양태에서, 항원 결합 단백질은 시험관내 또는 생체의 용도로 의도된다.

[0647] **키트**

[0648] 마지막으로, 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 항원 결합 단백질을 포함하는 키트를 제공한다.

[0649] 한 실시양태에서, 키트는:

[0650] a) 본원의 상기 "항원 결합 단백질" 섹션에서 정의된 바와 같은 본 발명의 적어도 하나의 항원 결합 단백질,

[0651] b) 선택적으로 포장재, 및

[0652] c) 선택적으로, 상기 항원 결합 단백질이 암 치료에 효과적이거나 암 치료에 사용된다는 것을 나타내는 상기 포장재 내에 함유된 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다.

[0653] 관련 실시양태에서, 본 발명의 적어도 하나의 항원 결합 단백질은 단일 및/또는 다중 챔버의 사전 충전형 주사기[예를 들어, 액체 주사기 및 라이오시린지(lysosyringe)]에 함유된다.

[0654] 한 실시양태에서, 본 발명은 단일 용량 투여 단위를 생산하기 위한 키트를 포함한다.

[0655] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 키트의 a)에서 언급된 바와 같은 본 발명의 적어도 하나의 항원 결합 단백질은 제1 용기에 함유된 본 발명의 건조된 항원 결합 단백질이다. 그런 다음, 키트는 수성 제형을 갖는 제2 용기를 추가로 함유한다.

[0656] 따라서, 한 실시양태에서, 키트는:

[0657] a) 상기 본원의 "항원 결합 단백질" 섹션에서 정의된 바와 같은 본 발명의 적어도 하나의 건조된 항원 결합 단백질을 포함하는 제1 용기,

[0658] b) 수성 제형을 포함하는 제2 용기;

[0659] c) 선택적으로 포장재, 및

[0660] d) 선택적으로, 상기 항원 결합 단백질이 암 치료에 효과적이거나 암 치료에 사용된다는 것을 표시하는 상기 포장재 내에 함유된 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다.

[0661] 수성 제형은 전형적으로 본원의 상기 "약학적 조성물" 섹션에서 정의된 바와 같은 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 수용액이다.

[0662] 관련된 실시양태에서, "제1 용기" 및 "제2 용기"는 다중 챔버의 사전 충전형 주사기(예를 들어, 라이오시린지)

의 챔버를 지칭한다.

[0663] 본 출원 전반에 걸쳐, "및/또는"이라는 용어는 그것이 연결하는 하나 이상의 경우가 발생할 수 있다는 것을 포괄하는 것으로 해석되는 문법적 접속사이다. 예를 들어, "이러한 천연 서열 단백질은 표준 재조합 및/또는 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다"라는 표현은 천연 서열 단백질이 표준 재조합 및 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있거나 천연 서열 단백질이 표준 재조합 방법을 사용하여 제조될 수 있거나 천연 서열 단백질이 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있음을 지시한다.

[0664] 또한, 본 출원 전체에 걸쳐, "포함하는"이라는 용어는 구체적으로 언급된 모든 특징뿐만 아니라 선택적, 추가적인, 불특정 특징을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에 사용되는 경우 용어 "포함하는"의 사용은 또한 구체적으로 언급된 특징 이외의 특징이 존재하지 않는(즉, "이루어지는") 실시양태를 개시한다.

[0665] 또한, 단수형 "하나"는 복수형을 배제하지 않는다. 서로 다른 종속항에 특정 조치가 인용되어 있다는 단순한 사실만으로는 이러한 조치의 조합이 유리하게 사용될 수 없다는 것을 의미하지는 않는다.

[0666] 이제 본 발명은 다음의 도면 및 실시예를 참조하여 더 자세히 설명될 것이다. 본 명세서에 인용된 모든 문헌 및 특허 문서는 참고로 본원에 포함된다. 본 발명이 진술한 설명에서 상세히 예시되고 설명되었지만, 실시예는 예시적이거나 대표적인 것으로 간주되어야 하며 제한적인 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0667] **도 1: 효모 표면 디스플레이를 통한 TCR의 안정화된 scTCR로의 전환.** 형질전환된 사카로마이세스 세레비지에 (*Saccharomyces cerevisiae*) EBY100의 표면에 표시된 ScTCR 분자를 항 Myc-FITC 항체로 염색하여 발현 수준을 결정하고 PE-표지된 HLA-A*02/PRAME-004 사랑체를 사용하여 기능적 결합을 조사하였다. 변형되지 않은 scTCR R11P3D3(왼쪽 패널, 서열 번호 5)은 scTCR 라이브러리의 선택으로부터 유래된 CDR(오른쪽 패널, 서열 번호 6)에서 9개의 안정화 골격구조 돌연변이와 3개의 단일 지점 돌연변이를 보유하는 R11P1D3_안정화된 scTCR 변이체와 비교된다.

도 2: 효모 표면 디스플레이를 통한 scTCR CDR1 알파의 친화도 성숙. 변형되지 않고 성숙된 CDR1 알파를 포함하는 안정화된 scTCR을 10nM 농도로 HLA-A*02/PRAME-004 단량체로 염색하였다. 각각 10nM의 농도로 적용되고 PRAME-004(서열 번호 50)와 서열 유사성이 높은 펩타이드(서열 번호 51 내지 59)를 함유하고 있는 HLA-A*02/SimPep 사랑체의 혼합물을 사용하여 대비염색하였다. 변형되지 않은 알파 사슬 CDR1 서열 SSNFYN(서열 번호 13; 오른쪽 아래 패널)을 갖는 안정화된 scTCR R11P3D3SD(서열 번호 6)를 친화도 성숙 알파 사슬 CDR1 서열 VKEFQD, NKEFQD, TREFQD, NREFQD, TSEFQD, TKEFQD, VREFQD, TAEFQD, VSEFQD, VAEFQD, IKEFQN, VREFQN 및 TAEFQN(서열 번호 16 내지 28)을 포함하는 scTCR 변이체와 각각 비교한다. SSNFYN(서열 번호 13)은 안정화된 scTCR R11P3D3SD의 상응하는 CDRa1 서열이다.

도 3: 유사 펩타이드에 대한 고친화성 scTCR 효모 클론의 결합. 성숙된 CDR(서열 번호 79 내지 87 및 89 내지 92)을 갖는 안정화된 scTCR을 보유하는 효모 클론을 PRAME-004 표적 펩타이드 또는 7개의 유사 펩타이드(서열 번호 52 내지 56, 58 및 59) 중 하나를 함유하는 100nM HLA-A*02 단량체로 염색하였다.

도 4: 유사 펩타이드에 대한 고친화성 scTCR 효모 클론의 결합. 성숙된 CDR(서열 번호 79 내지 87 및 89 내지 92)을 갖는 안정화된 scTCR을 보유하는 효모 클론을 PRAME-004 표적 펩타이드 또는 19개의 유사 펩타이드(서열 번호 51, 57, 60, 62 내지 69, 및 71 내지 78) 중 하나를 함유하는 100nM HLA-A*02 단량체로 염색하였다. R16P1C10_CDR6_scTCR(서열 번호 357)이 기준 물질로 추가되었지만 PRAME-004 및 IFT17-003(서열 번호 60)에 대한 결합만 이 클론에 대해 평가하였다.

도 5: 고친화성 scTCR 효모 클론을 사용한 결합 모티프 결정. 성숙된 CDR(서열 번호 79, 80, 82, 83 및 85 내지 87)을 갖는 안정화된 scTCR을 보유하는 효모 클론을 10nM, 3nM, 1nM 및 0.3nM의 농도로 적용된 HLA-A*02와 연결된 PRAME-004뿐만 아니라 알라닌 치환을 함유하는 PRAME-004 펩타이드 변이체(서열 번호 318 내지 324)로 염색하였다.

도 6: 가용성 scTCR-Fab 분자에 대한 유사 펩타이드 스크리닝. HLA-A*02와 연결된 14개의 유사 펩타이드(서열 번호 187, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210 및 212)에 대한 결합을 바이오층 간

접체를 사용하여 1 μM scTCR-Fab 농도에서 분석하였다. 각 그래프의 상단 곡선은 표적 HLA-A*02/PRAME-004 단량체에 대한 scTCR-Fab 결합을 나타낸다.

도 7: 표적 양성 및 표적 음성 종양 세포주에 대한 TCER(등록상표) 분자의 시험관내 세포독성. 건강한 HLA-A*02 양성 공여자의 PBMC를 증가하는 농도의 TCER(등록상표)의 존재하에 1:10의 비율로 표적 양성 종양 세포주 Hs695T(●) 또는 표적 음성이지만 HLA-A*02 양성인 종양 세포주 T98G(○)와 각각 배양하였다. TCER(등록상표)-유도된 세포독성은 방출된 LDH를 측정하여 공동 배양 48시간 후에 정량화되었다. TPP-93 및 TPP-79를 평가하는 실험 결과는 각각 상단 및 하단 패널에 제시된다.

도 8: 표적 양성 및 표적 음성 종양 세포주에 대한 TCER(등록상표) 분자 TPP-105의 시험관내 세포독성.

건강한 HLA-A*02 양성 공여자의 PBMC를 증가하는 농도의 TPP-105 존재하에 1:10의 비율로 표적 양성 종양 세포주 Hs695T(●) 또는 표적 음성이지만 HLA-A*02 양성인 종양 세포주 T98G(○)와 각각 배양하였다. TCER(등록상표)-유도된 세포독성은 방출된 LDH를 측정하여 공동 배양 48시간 후에 정량화되었다.

도 9: TCER(등록상표) 슬롯(Slot) III 분자의 세포독성 데이터 요약. LDH 방출 분석에서 획득된 용량-반응 곡선의 EC₅₀ 값은 비선형 4점 곡선 정합을 사용하여 계산되었다. 각각의 평가된 TCER(등록상표)-분자의 경우, 표적 양성 종양 세포주 Hs695T(●), U20S(○) 및 표적 음성이지만 HLA-A*02 양성인 종양 세포주 T98G(*)에 대해 계산된 EC₅₀ 값이 표시된다. 따라서 각 기호는 다양한 HLA-A*02 양성 공여자로부터 유래된 PBMC를 활용하는 하나의 분석을 나타낸다. TPP-871/T98G의 경우 T98G가 TPP-871에서 인식되지 않았기 때문에 EC₅₀은 추정된다.

도 10: 다양한 농도의 표적 펩타이드가 로딩된 T2 세포에 대한 TCER(등록상표) 슬롯(Slot) III 변이체의 시험관내 세포독성. 상정액으로 방출된 LDH를 정량화하여 세포독성을 결정하였다. 인간 PBMC는 5:1의 E:T 비율로 효과기 세포로 사용되었다. 판독은 48시간 후에 수행되었다.

도 11: 선택된 TCER(등록상표) 슬롯 III 변이체에 대한 정상 조직 세포 안전성 분석. HLA-A*02를 발현하는 5가지 서로 다른 정상 조직 세포 유형에 대한 TCER(등록상표) 매개 세포독성을 PRAME-004-양성 Hs695T 종양 세포에 대한 세포독성과 비교하여 평가하였다. 건강한 HLA-A*02+ 공여자의 PBMC를 정상 조직 세포 또는 Hs695T 종양 세포(3중)와 10:1 비율로 각각의 정상 조직 세포 배지(4, 10a 또는 13a) 및 T 세포 배지(LDH-AM)의 1:1 혼합물에서 또는 T 세포 배지에서만 공동 배양하였다. 48시간 후, LDH 방출을 측정하여[LDH-Glo(상표명) 키트, 프로메가(Promega)] 정상 조직 세포와 Hs695T 세포의 용해를 평가하였다.

도 12: 선택된 TCER(등록상표) 슬롯 IV 변이체에 대한 정상 조직 세포 안전성 분석. HLA-A*02를 발현하는 10가지 서로 다른 정상 조직 세포 유형에 대한 TCER(등록상표) 매개 세포독성을 PRAME-004-양성 Hs695T 종양 세포에 대한 세포독성과 비교하여 평가하였다. 건강한 HLA-A*02+ 공여자의 PBMC를 정상 조직 세포 또는 Hs695T 종양 세포(3중)와 10:1 비율로 각각의 정상 조직 세포 배지(3, 4, 8a, 10a, 13a 또는 16a) 및 T 세포 배지(LDH-AM)의 1:1 혼합물에서 또는 T 세포 배지에서만 공동 배양하였다. 48시간 후, LDH 방출[LDH-Glo(상표명) 키트, 프로메가]를 측정하여 정상 조직 세포와 Hs695T 세포의 용해를 평가하였다.

도 13: 선택된 TCER(등록상표) 슬롯 IV 변이체에 대한 정상 조직 세포 안전성 분석.

HLA-A*02를 발현하는 6개의 서로 다른 정상 조직 세포 유형에 대한 TCER(등록상표) 매개 세포독성을 PRAME-004-양성 Hs695T 종양 세포에 대한 세포독성과 비교하여 평가하였다. 건강한 HLA-A*02+ 공여자의 PBMC를 정상 조직 세포 또는 Hs695T 종양 세포(3중)와 10:1 비율로 각각의 정상 조직 세포 배지(10a, 13a 또는 16a) 및 T 세포 배지(LDH-AM)의 혼합물에서 공동 배양하였다. 48시간 후, LDH 방출[LDH-Glo(상표명) 키트, 프로메가]를 측정하여 정상 조직 세포와 Hs695T 세포의 용해를 평가하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0668] 실시예 1: 단일 사슬 TCR(scTCR 형식)

[0669] 실시예 1.1: 안정적인 scTCR의 생성

[0670] 본 발명을 위해, 변수 알파(서열 번호 3) 및 베타(서열 번호 4) 도메인 및 적절한 글리신-세린 링커 서열(서열 번호 61)을 사용하여 TCR R11P3D3(서열 번호 1 및 2, 전장)을 단일 사슬 TCR 구조물(scTCR R11P3D3, 서열 번호 5)로 전환하였다. 효모 표면 디스플레이를 통한 TCR 성숙을 위해, 상응하는 서열의 DNA를 합성하여 pCT302에 기초한 효모 디스플레이 벡터와 함께 사카로마이세스 세레비지에 EBY100(MATa AGA1::GAL1⁺AGA1::URA3 ura3⁻52 trp1 leu2⁻델타200 his3⁻델타200 pep4::HIS3 prbd1.6R can1 GAL)[ATCC(등록상표) MYA⁺4941(상표명)]으로 형질전환하였다[보더(Boder) 및 위트립(Wittrup)의 문헌 "Methods Enzymol. 2000; 328: 430-44"]. 효모에서 상동성 재조합 후 생성된 융합 단백질(서열 번호 325)은 Aga2p 단백질(서열 번호 88)의 N-말단에 리더 펩타이드 [보더(Boder) 및 위트립(Wittrup)의 문헌 "Nat Biotechnol. 1997 Jun; 15(6): 553-7"], 관심 단백질, 즉 scTCR R11P3D3(서열 번호 5) 또는 이의 변이체, 및 융합 단백질의 발현 수준을 결정하기 위한 추가적인 펩타이드 태그 [FLAG 및 Myc(서열 번호 99 및 288)]를 함유한다. 축퇴 프라이머(degenerate primer)를 사용하는 PCR을 통해 scTCR 변이체의 라이브러리를 생성하였고 효모 세포의 형질전환을 국제 특허출원 공개공보 WO 제2018/091396호에 기재된 바와 같이 수행하여 라이브러리당 최대 10⁹개의 효모 클론을 생성하였다.

[0671] HLA-A*02와 연결된 PRAME-004에 대한 결합이 개선된 돌연변이 scTCR 변이체를 보유하는 효모 클론에 대한 선택 과정은 본질적으로 스미쓰(Smith) 등의 문헌[Methods Mol Biol. 2015; 1319: 95-141]에 기재된 바와 같이 수행되었다. Myc 태그-FITC 염색 및 특히 HLA-A*02/PRAME-004 사랑체 염색을 통한 기능적 결합에 의해 결정된 발현을 적용하여 가장 유망한 후보를 선택하였다(도 1). 효모 표면 디스플레이에 의한 scTCR 전환은 3개의 단일 지점 CDR 돌연변이와 함께 9개의 골격구조 돌연변이를 밝혀내었고, 결과적으로 HLA-A*02/PRAME-004 사랑체 결합뿐만 아니라 개선된 발현을 나타내는 안정화된 scTCR R11P3D3SD(서열 번호 6)가 생성되었다.

[0672] 실시예 1.2: 안정화된 scTCR의 친화도 성숙, 결합 모티프 및 특이성 평가

[0673] HLA-A*02/PRAME-004에 대한 결합 친화도가 더 높은 scTCR 분자를 생성하기 위해 이전에 식별된 안정화된 scTCR R11P3D3SD(서열 번호 6)를 사용하여 모든 CDR을 개별적으로 성숙시켰다. CDR 잔기는 본질적으로 이전에 기재된 바와 같이 축퇴 DNA 올리고 프라이머를 사용하여 무작위화하였다[스미쓰(Smith) 등의 문헌 "Methods Mol Biol. 2015; 1319: 95-141"]. 생성된 DNA 라이브러리를 실시예 1에 기재된 바와 같이 형질전환하였다.

[0674] 친화도가 강화된 특정 R11P3D3SD scTCR 변이체를 선택하기 위해 각 선택 라운드마다 감소하는 농도로 HLA-A*02/PRAME-004 사랑체 또는 단량체를 사용하였다. 4회의 선택 라운드 후에 단일 scTCR 클론을 단리하고 서열 분석하여 다수의 친화도 성숙된 CDR 서열을 생성하였다. 성숙된 CDRa1 서열(서열 번호 16 내지 28, 도 2)을 갖는 scTCR에 대해 예시적으로 나타낸 바와 같이, HLA-A*02/PRAME-004 단량체 결합의 강력한 개선은 성숙된 CDRa2 및 CDRb2를 갖는 scTCR에 대해 입증될 수 있었다(서열 번호 29 내지 32 및 35 내지 45, 표 3). HLA-A*02/PRAME-004 결합의 선택성은 PRAME-004 펩타이드(서열 번호 50)에 높은 수준의 서열 유사성을 갖는 펩타이드(유사 펩타이드 또는 SimPeps)를 함유하는 HLA-A*02 사랑체 혼합물에 대한 scTCR의 낮은 결합으로 확인된 바와 같이 성숙 동안 유지되었다. 선택된 모든 scTCR 성숙 변이체는 10nM 농도에서 HLA-A*02/PRAME-004 단량체에 의한 상당한 염색을 보인 반면, 기준 물질로서 성숙되지 않은 안정화된 scTCR R11P3D3SD는 염색을 나타내지 않았다(도 2 및 표 3). 또한, 10nM 농도에서 HLA-A*02 사랑체의 높은 결합력 형식으로 적용된 유사 펩타이드 혼합물에 대한 성숙된 scTCR의 결합은 검출될 수 없었거나 HLA-A*02/PRAME-004 단량체 결합에 비해 낮은 신호만 나타냈고, 이는 scTCR 성숙 변이체가 매우 특이적인 방식으로 PRAME-004 표적 펩타이드에 결합하는 능력을 확인시켜 준다.

[0675] [표 3]

[0676] 돌연변이체 CDR2와 효모 보유 scTCR의 결합 데이터[변형되지 않고 성숙된 CDR2 알파 및 CDR2 베타를 포함하는 안정화된 scTCR을 10nM HLA-A*02/PRAME-004 단량체로 염색하고 HLA-A*02 사랑체의 혼합물로 대비염색하였고, 각각은 10nM의 농도로 적용되고, PRAME-004(서열 번호 50)와 서열 유사성이 높은 펩타이드(유사 펩타이드 또는 SimPeps, 서열 번호 51 내지 59)를 함유한다. *: R11P3D3SD_scTCR로부터의 상응하는 CDR(서열 번호 6)].

CDRa2		하기에 의해 양성 염색된 효모 세포		CDRb2		하기에 의해 양성 염색된 효모 세포	
서열	서열 번호	HLA-A*02/PRAME-004, 단량체	HLA-A*02/Si mPep, 사량체 혼합물	서열	서열 번호	HLA-A*02/PRAME-004, 단량체	HLA-A*02/Si mPep, 사량체 혼합물
FGPYGKE	32	61.0%	8.1%	YQNTAV	37	66.9%	3.8%
FGPYGRE	30	59.0%	6.6%	YQNTAL	38	51.6%	3.3%
FGPYGTE	31	64.5%	10.9%	FQNTAT	39	57.4%	3.8%
FGPYGVE	29	54.5%	5.7%	MQNSAV	40	69.2%	4.2%
MTSNGDE*	14	3.6%	3.3%	FQNTAL	41	62.0%	5.5%
				MQNTAI	42	60.7%	4.6%
				LQNTAV	43	60.5%	3.3%
				MQNTAV	44	58.0%	4.4%
				YQNTAI	35	51.7%	2.9%
				FQNTAV	36	66.9%	3.3%
				FNNNEP*	15	1.9%	2.5%

[0677]

[0678]

scTCR 클론의 친화도를 추가로 증가시키기 위해, 상기 기재된 CDR 라이브러리에서 식별된 성숙된 CDR을 체계적으로 하나의 DNA 라이브러리에 합하고 실시예 1.1에 기재된 바와 같이 사카로마이세스 세레비지에 EBY100으로 형질전환하였다. 이 라이브러리는 HLA-A*02/PRAME-004 단량체를 사용하여 선택되었으며 단일 효모 클론으로부터의 scTCR은 PRAME-004 표적 펩타이드, 또는 PRAME-004와 서열 유사성을 공유하는 26개 펩타이드(유사 펩타이드)(서열 번호 51 내지 60, 62 내지 69 및 71 내지 78) 군에서 유래된 하나의 펩타이드를 포함하는 HLA-A*02 단량체로의 결합에 대해 서열화 및 분석되었다. 선택된 모든 고친화성 scTCR 변이체(서열 번호 79 내지 87 및 89 내지 92)는 비전형 4점 곡선 정합으로 계산된 바와 같이 낮은 나노몰 또는 나노몰 미만 범위의 결합 EC₅₀ 값으로 HLA-A*02/PRAME-004 단량체에 강력하게 결합하였다(표 4). 배경보다 약간 높은 결합 신호를 유발한 SMARCD1-001(서열 번호 76)을 제외하고(도 4), scTCR 변이체(서열 번호 79 내지 87 및 89 내지 92) 중 어느 것도 100nM의 농도로 적용된 HLA-A*02 단량체와 연결된 임의의 유사 펩타이드(서열 번호 51 내지 60, 62 내지 69 및 71 내지 78)에 배경 수준 이상의 결합을 나타내지 않았다(도 3, 도 4, 표 4). 제시된 데이터는 PRAME-004 결합과 구별할 수 없는 수준에서 IFT17-003(서열 번호 60)에 대한 강한 결합을 나타낸 기준 scTCR(R16P1C10_CDR6_scTCR, 서열 번호 357)보다 결합 특성이 우수한 조합된 CDR 돌연변이를 갖는 scTCR 변이체의 높은 결합 특이성을 확인해 준다(도 4).

[0679]

효모 표면 디스플레이에서 선택된 고친화성 scTCR 한 세트를 결합 모티프로 불리는 HLA-A*02 제시와 관련된 표적 펩타이드에 대한 그의 기능성 에피토프에 관해 추가로 조사하였다. 이는 PRAME-004 표적 펩타이드의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 단일 알라닌 치환(서열 번호 318 내지 324) 및 HLA-A*02와 연결된 각각의 PRAME-004 펩타이드 변이체에 대한 scTCR 보유 효모 세포의 결합에 대한 평가에 의해 다루어졌다. PRAME-004 또는 각각의 알라닌 치환된 펩타이드를 함유한 HLA-A*02 단량체의 4가지 농도(10nM, 3nM, 1nM, 0.3nM)를 사용하여 고친화성 scTCR 보유 효모 세포를 염색하였고, 모든 테스트된 단량체 농도에서 염색 신호의 부족에 의해 확인된 바와 같이 위치 3, 5 및 7을 강력하게 인식하는 모든 scTCR 변이체에 대한 광범위한 결합 모티프를 밝혀내었다. PRAME-004 펩타이드의 위치 6 및 8의 경우, 위치 3, 5 및 7보다 엄격성이 낮은 것으로 관찰되었더라도 이러한 위치의 알라닌 대체가 염색 신호를 유의하게 감소시켰기 때문에 결합 모티프에 대한 기여를 가질 수 있다. PRAME-004 펩타이드의 위치 1 및 4의 경우, 알라닌 치환으로 인해 PRAME-004 표적 펩타이드에서 관찰된 것과 거의 필적할만한 염색 강도가 발생했기 때문에 결합 모티프에 대해 미미하게만 기여하거나 기여하지 않은 것으로 결정될 수 있었다(도 5 및 표 4).

[0680]

추가 분석을 위해, 5개의 scTCR 클론 R11P3D3SDA7_A02_scTCR(서열 번호 79), R11P3D3SDA7_A09_scTCR(서열 번호 82), R11P3D3SDA7_A10_scTCR(서열 번호 83), R11P3D3SDA7_B03_scTCR(서열 번호 85) 및 R11P3D3SDA7_B06_scTCR(서열 번호 87)을 추가 단백질 특징을 결정하도록 scTCR-Fab 이중특이적 형식으로 전환시켰다(다음 실시예 참조).

[0681] [표 4]

[0682] 효모 보유 scTCR 및 가용성 scTCR-Fab 분자 및 각각의 가변 사슬 서열의 결합 데이터[scTCR 보유 효모 세포의 경우, HLA-A*02/PRAME-004 단량체에 대한 결합은 EC₅₀ 값으로 제시되고, 100nM HLA-A*02 단량체와 연결된 26개의 유사 펩타이드(서열 번호 51 내지 60, 62 내지 69 및 71 내지 79)에 대한 결합은 결합이 없음을 나타내는 펩타이드의 수로 제시된다. PRAME-004의 기능성 에피토프를 구성하는 결합 모티프 위치는 알라닌 스캐닝에 의해 결정되었으며 scTCR 결합에 대한 강한 영향과 중간 영향을 갖는 위치(괄호 안의 위치)가 표시된다. 5개의 가용성 scTCR-Fab 분자(TPP-70 내지 TPP-74)를 HLA-A*02/PRAME-004 단량체에 대한 결합 친화도(K_D) 및 14개의 유사 펩타이드 세트에 대한 결합에 대해 평가하였다(실시에 2 참조). n.d.: 미정]

분자 명칭	서열 번호	FRa 돌연변이 (모TCR에 비교됨)	CDR a1	CDRa2	CDRa3	FRb 돌연변이 (모TCR에 비교됨)	CD Rb1	CDR b2	CDRb3	효모 세포상의 scTCR		가용성 scTCR-Fab	
										HLA-A*02/PRAME-004 결합에 대한 EC50 [nM]	결합없는 유사 펩타이드 세트 위치	HLA-A*02/PRAME-004 결합에 대한 K _D [nM]	결합없는 유사 펩타이드
R11P3D3SD 안정화된 scTCR	6	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	SSN FYN	MTSN GDE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FNN NEP	ASSPGSTDT QY	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
R11P3D3SD A7_A02_scTCR 및 TPP-70	79, 93 및 94	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	TRE FQD	FGPYG VE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FQN TAV	ASSPGSTDT QY	0.53	25/26 (3,5,7,6,8)	11.7	14/14
R11P3D3SD A7_A05_scTCR	80	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	TKE FQD	FGPYG VE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FQN TAV	ASSPGATDT QY	0.28	25/26 (3,5,7,6,8)	n.d.	n.d.
R11P3D3SD A7_A06_scTCR	81	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	TRE FQD	FGPYG KE	ALYNNND MR	L11E, R22H, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FQN TAV	ASSPGSTDT QY	0.33	25/26 (3,5,7,6,8)	n.d.	n.d.
R11P3D3SD A7_A09_scTCR 및 TPP-71	82, 93 및 95	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	TKE FQD	FGPYG RE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FQN TAV	ASSPGATDT QY	0.29	25/26 (3,5,7,6,8)	11.1	14/14
R11P3D3SD A7_A10_scTCR 및 TPP-72	83, 93 및 96	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	SSN FYN	FGPYG VE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FNS ETV	ASSPGATDT QY	0.4	25/26 (3,5,7,6,8)	4.38	14/14
R11P3D3SD A7_B01_scTCR	84	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	NKE FQD	FGPYG VE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	YQN TAV	ASSPGATDT QY	0.24	25/26 (3,5,7,6,8)	n.d.	n.d.
R11P3D3SD A7_B03_scTCR 및 TPP-73	85, 93 및 97	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	NKE FQD	FGPYG TE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FQN TAV	ASSPGSTDT QY	0.31	25/26 (3,5,7,6,8)	12.5	14/14
R11P3D3SD A7_B04_scTCR	86	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	SSN FYN	FGPYG KE	ALYNNND MR	L11E, R22H, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	YQN TAI	ASSPGSTDT QY	2.26	25/26 (3,5,7,6,8)	n.d.	n.d.
R11P3D3SD A7_B06_scTCR 및 TPP-74	87, 93 및 96	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	VKE FQD	FGPYG KE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FQN TAV	ASSPGATDT QY	0.81	25/26 (3,5,7,6,8)	6.41	14/14
R11P3D3SD A7_F11_scTCR	89	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	VKE FQD	FGPYG KE	ALYNNND MR	H10N, R22H, L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FNS ETV	ASSPGSTDT QY	1.42	25/26 (3,5,7,6,8)	n.d.	n.d.
R11P3D3SD A7_G11_scTCR	90	W44K, A47D, A52F, V55Y, K92T, G93D	NKE FQD	FGPYG RE	ALYNNND MR	L11E, R43K, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	YQN TAV	ASSPGATDT QY	0.65	25/26 (3,5,7,6,8)	n.d.	n.d.
R11P3D3SD A7_H08_scTCR	91	W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	TRE FQD	FGPYG TE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	YQN TAV	ASSSGATDT QY	0.67	25/26 (3,5,7,6,8)	n.d.	n.d.
R11P3D3SD A7_H09_scTCR	92	L39M, W44K, A52F, V55Y, K92T, G93D	TKE FQD	FGPYG VE	ALYNNND MR	L11E, Q44E, M46P, R48Q	SG HNS	FQN TAV	ASSPGSTDT QY	0.91	25/26 (3,5,7,6,8)	n.d.	n.d.

[0683]

[0684] 실시예 2: 가용성 scTCR-Fab 분자의 생산 및 특성 규명

[0685] V_α와 V_β 도메인으로 구성된 TCR을 인간화 UCHT1-항체의 Fab-단편에 커플링된 단일 사슬(scTCR) 형식으로 고안, 생산 및 테스트하였다(표 5 및 표 18). 재조합 단백질의 발현을 위한 벡터는 HCMV 유래 프로모터 요소인 pUC19 유도체에 의해 제어되는 모노시스트론성으로 고안되었다. 표준 배양 방법에 따라 플라스미드 DNA를 이 콜라이에서 증폭시킨 후 시판되는 키트(마세레이 앤 나겔)를 사용하여 정제하였다. 정제된 플라스미드 DNA를 CHO 세포의 일시적 형질감염에 사용하였다. 형질감염된 CHO-세포를 32°C 내지 37°C에서 10 내지 11일 동안 배양하였다.

[0686] 조건조절된 세포 상청액은 사토클리어 다이내믹스(Sartoclear Dynamics: 등록상표) 랩 필터 에이드(Lab Filter Aid)(사르토리우스)를 사용하여 여과(0.22μm)에 의해 청정화되었다. 친화성 및 크기 배제 크로마토그래피를 직렬로 수행하기 위해 장착된 액타 퓨어(Akta Pure) 25 L FPLC 시스템(지이 라이프사이언스)을 사용하여 이중특이적 분자를 정제하였다. 친화성 크로마토그래피는 표준 친화성 크로마토그래피 프로토콜에 따라 단백질 L 컬

럼(지이 라이프사이언스)에서 수행되었다. 표준 프로토콜에 따라 수퍼텍스 200pg 16/600 컬럼(지이 라이프사이언스)을 사용하여 고순도 단량체 단백질을 수득하기 위해 친화성 컬럼에서 용출(pH 2.8)한 직후 크기 배제 크로마토그래피를 수행하였다. 단백질 농도는 예측된 단백질 서열에 따라 계산된 흡광 계수를 사용하여 나노드롭 시스템(써모 사이언티픽)에서 결정하였다. 필요한 경우 비바스핀(Vivaspin) 장치(사르토리우스)를 사용하여 농도를 조정하였다. 마지막으로, 정제된 분자를 2 내지 8°C의 온도에서 약 1mg/ml의 농도로 인산염 완충 염수에 보관하였다. 정제 및 제형화가 완료된 후 최종 생성물 수율을 계산하였다.

[0687] 정제된 이중특이적 분자의 품질은 벤퀴쉬 uHPLC-시스템 내에서 300mM NaCl을 함유하는 50mM 인산나트륨(pH 6.8)에서 실행되는 MabPac SEC-1 컬럼(5µm, 4×300mm)에서 HPLC-SEC에 의해 결정되었다.

[0688] 스트레스 안정성 테스트는 40°C에서 최대 2주 동안 PBS에서 제형화된 분자를 항온처리하여 수행되었다. 온전성, 응집체 함량 및 단량체 회수율은 상기 기재된 바와 같이 HPLC-SEC 분석을 통해 분석되었다.

[0689] [표 5]

[0690] scTCR-Fab 분자에 대해 수득된 생산성 및 스트레스 안정성 데이터 요약.

scTCR-Fab 변이체	최종 생성물 수율 (mg/L)	생성 후 단량체 함량(%)	40°C에서 14일 후 단량체 함량(%)
TPP-70	14.3	97.12	87.82
TPP-71	10.0	85.87	64.15
TPP-72	51.4	98.21	48.41
TPP-73	59.4	98.33	92.76
TPP-74	78.0	98.69	95.62

[0691]

[0692] scTCR-Fab 분자 TPP-70 - TPP-74는 바이오층 간섭계를 통해 PRAME-004 표적 펩타이드를 함유하는 HLA-A*02 단량체에 대한 결합 친화도에 대해 분석되었다. 제조업체가 권장하는 설정을 사용하여 옥텟(Octet) RED384 시스템에서 측정을 수행하였다. 분석은 3mm의 센서 오프셋(offset)과 5Hz의 획득 속도에서 실행되었다. 결합 동역학은 PBS, 0.05% 트윈-20, 0.1% BSA를 완충액으로 사용하여 30°C 및 1000rpm의 진탕 속도에서 측정되었다. scTCR-Fab 분자의 연속 희석물을 분석하기 전에 His 태깅된(tagged) HLA-A*02/PRAME-004 단량체를 HIS1K 바이오센서에 로딩하였다. 데이터 평가는 옥텟 데이터 분석 HT 소프트웨어를 사용하여 수행되었다. 4nM 내지 12nM 범위의 K_D 값으로 scTCR-Fab 분자에 대한 강한 결합 친화도가 결정되었다(표 4). 또한, scTCR-Fab 변이체를 14개의 유사 펩타이드(서열 번호 187, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210 및 212)에 대한 결합에 대해 스크리닝하였다. 약한 결합 신호의 검출을 허용하기 위해 1µM의 고농도 scTCR-Fab 분자를 분석하는, 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 바이오층 간섭계에 의해 유사 펩타이드를 사용한 스크리닝을 수행하였다. 성숙된 scTCR 변이체 중 어느 것도 테스트된 유사 펩타이드에 대한 결합을 나타내지 않았다(도 6). TPP-74의 scTCR은 TCER(등록상표) 형식과 같은 대체 형식을 갖는 이중특이적 분자를 생성하는 데 사용되었다.

[0693] 실시예 3: T 세포 결합 수용체(TCER(등록상표)) 형식

[0694] 실시예 3.1: 이중특이적 TCER(등록상표) 형식의 가용성 scTCR의 생산 및 특성 규명

[0695] TCER(등록상표) 분자의 작성을 위해, 항-CD3 항체 UCHT1의 새로운 인간화 버전인 hUCHT1(Var17), TCR/CD3 복합체에 결합하는 인간화 항체 BMA031(V36), 또는 항-CD3 항체 ID4에서 유래된 V_H 및 V_L 를 코딩하는 DNA 서열뿐만 아니라 V_{α} 및 V_{β} 를 코딩하는 서열 및 각각의 링커를 유전자 합성에 의해 수득하였다. 생성된 DNA 서열을, 힌지 영역, 인간 IgG1[수탁 번호: P01857]로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 코딩하는 발현 벡터 내로 프레임 내에서 클로닝하였다. CH2 및 CH3 도메인은 서로 다른 돌연변이(N297Q 돌연변이 포함)를 포함하도록 조작되어 F_c 감마 수용체 및 보체로의 결합을 없애고 추가의 사슬간 이황화 결합 안정화를 통해 CH3 도메인에 노브-인트-홀 구조를 혼입한다. TCER(등록상표) 분자의 생산, 정제 및 특성 규명(표 6, 표 18)은 실시예 2에 개괄된 바와 같이 수행되었다.

[0696] [표 6]

[0697] TCER(등록상표) 분자에 대해 수득된 생산성 및 스트레스 안정성 데이터 요약.

TCER (등록상표) 변이체	Va, Vb (서열 번호)	모집자	최종 생성물 수율 (mg/L)	단량체 (%)	40°C에서 14일 후 단량체(%)
TPP-93	129, 130	UCHT1-V17	18.8	94.49	n/a
TPP-79	129, 130	BMA031(V36)	66.2	99.47	n/a
TPP-105	129, 130	ID4	54.2	98.50	97.91

[0698]

[0699] 세포 표면에 PRAME-004 표적 펩타이드를 제시하는 HLA-A*02-양성 종양 세포주(예: Hs695T)의 사멸과 관련하여 TCER(등록상표) 분자의 기능성을 LDH 방출 분석으로 평가하였다. 또한, HLA-A*02 양성이지만 PRAME-004 음성인 종양 세포주(예: T98G)를 평가하여 TCER(등록상표) 변이체의 비특이적 또는 표적외 활성을 특성 규명하였다. 종양 세포주를 증가하는 TCER(등록상표) 농도의 존재하에 건강한 HLA-A*02-양성 공여자로부터의 PBMC와 1:10의 비율로 함께 항온처리하였다. TCER(등록상표)-유도된 세포독성은 방출된 LDH를 측정하여 공동 배양 48시간 후에 정량화되었다. 용량-반응 곡선의 EC₅₀ 값은 비선형 4점 곡선 정합을 이용하여 계산되었다. 3개의 TCER(등록상표) 분자(표 6, 표 18)에 대한 대표적인 결과가 도 7 및 도 8에 제시되어 있다. 결과는 서로 다른 모집 항체 도메인을 활용하는 3개의 TCER(등록상표) 분자 모두 기능적이며 T 세포 매개 세포독성을 엄격하게 PRAME-004의 존적 방식으로 유도한다는 것을 보여준다.

[0700] 실시예 3.2: 슬롯 I

[0701] 상기 기재된 바와 같이 hUCHT1(Var17) 또는 BMA031(V36)로부터 유래된 V_H 및 V_L 도메인뿐만 아니라 V_{안과} 및 V_{배타}를 활용하여 TCER(등록상표) 분자를 작성하였다(실시예 3.1). TCER(등록상표) 분자의 생산, 정제 및 특성 규명(표 7, 표 18)은 실시예 2에 개괄된 바와 같이 수행되었다.

[0702] [표 7]

[0703] 슬롯 I의 TCER(등록상표) 분자에 대해 수득된 생산성 및 스트레스 안정성 데이터 요약

TCER (등록상표) 변이체	모집자	최종 생성물 수율 (mg/L)	단량체 (%)	40°C에서 14일 후 단량체 (%)
TPP-106	UCHT1-V17	2.92	96.97	94.11
TPP-108	UCHT1-V17	4.30	95.44	94.10
TPP-109	BMA031(V36)	34.00	97.8	93.82
TPP-110	BMA031(V36)	50.00	97.12	92.70
TPP-111	BMA031(V36)	61.30	98.04	94.46
TPP-112	UCHT1-V17	2.47	96.75	92.71
TPP-113	UCHT1-V17	2.24	97.79	95.95
TPP-114	UCHT1-V17	2.64	97.68	95.37
TPP-115	UCHT1-V17	1.80	97.84	94.15
TPP-116	UCHT1-V17	3.26	97.54	94.13
TPP-117	UCHT1-V17	3.02	97.29	94.33
TPP-118	UCHT1-V17	2.13	98.09	95.11
TPP-119	UCHT1-V17	3.04	97.56	95.18
TPP-120	UCHT1-V17	2.58	97.57	94.52
TPP-121	UCHT1-V17	2.74	97.92	92.80
TPP-122	UCHT1-V17	3.22	96.9	92.77
TPP-123	UCHT1-V17	2.48	97.16	92.62
TPP-124	UCHT1-V17	2.68	96.38	90.73
TPP-125	UCHT1-V17	2.48	96.56	92.33
TPP-126	UCHT1-V17	1.76	96.71	90.62
TPP-127	UCHT1-V17	2.68	96.37	90.95
TPP-128	UCHT1-V17	1.81	97.25	90.44
TPP-129	UCHT1-V17	1.47	96.94	89.55

[0704]

[0705] TCER(등록상표) 슬롯 I 변이체 TPP-106, TPP-108 - TPP-129를 바이오층 간섭계를 통해 표적 펩타이드-HLA 복합체(HLA-A*02/PRAME-004)에 대한 결합 친화도에 대해 분석하였다. 상기 기재된 바와 같이 옥텟 RED384 시스템에

서 측정을 수행하였다. 강한 결합 친화도는 3nM 내지 10nM 범위의 K_D 값으로 결정되었다(표 8). 이들 데이터는 TCR 돌연변이 bA84D 및 aN114Y의 추가적인 친화도 개선 효과를 보여주는 반면, 돌연변이 bT115L/K, bL11E, bP46M, bQ48R, aN20K는 결합 친화도에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 또한, HLA-A*02와 연결된 잠재적인 표적의 펩타이드 역할을 하는 3개의 선택된 유사 펩타이드에 대해 결합 친화도를 결정하였고 표적 펩타이드-HLA의 결합과 비교하여 K_D 값을 계산하였다. 유사 펩타이드에 대한 가장 강력한 TCER(등록상표) 결합은 26 내지 168배 범위의 K_D 값을 갖는 GIMAP8-001에서 관찰되었다. 25배 이상의 K_D 값은 이미 우수한 치료 효과를 제공한다.

[0706] [표 8]

[0707] HLA-A*02/PRAME-004에 대한 TCER(등록상표) 슬롯 I 변이체의 결합에 대한 K_D 값 및 바이오층 간섭계를 통해 측정된 잠재적인 표적의 펩타이드 역할을 하는 3개의 선택된 유사 펩타이드에 대한 K_D 값.

TCER (등록상표) 변이체	모집자	PRAME-004 K_D (M)	K_D (GIMAP8-001)/ K_D (PRAME-004)	K_D (SMARCD1-001)/ K_D (PRAME-004)	K_D (MYO1B-002)/ K_D (PRAME-004)
TPP-108	UCHT1-V17	1.03E-08	168	결합 없음	결합 없음
TPP-112	UCHT1-V17	4.68E-09	39	380	결합 없음
TPP-106	UCHT1-V17	4.08E-09	42	272	결합 없음
TPP-110	BMA031(V36)	1.33E-08	분석되지 않음	분석되지 않음	분석되지 않음
TPP-111	BMA031(V36)	4.98E-09	분석되지 않음	분석되지 않음	분석되지 않음
TPP-109	BMA031(V36)	4.45E-09	분석되지 않음	분석되지 않음	분석되지 않음
TPP-113	UCHT1-V17	5.24E-09	33	322	결합 없음
TPP-114	UCHT1-V17	5.68E-09	37	225	결합 없음
TPP-115	UCHT1-V17	5.06E-09	38	221	결합 없음
TPP-116	UCHT1-V17	5.18E-09	31	205	결합 없음
TPP-117	UCHT1-V17	3.42E-09	34	41	결합 없음
TPP-118	UCHT1-V17	3.29E-09	49	51	결합 없음
TPP-119	UCHT1-V17	4.57E-09	30	213	결합 없음
TPP-120	UCHT1-V17	5.49E-09	28	324	결합 없음
TPP-121	UCHT1-V17	5.41E-09	26	98	결합 없음
TPP-122	UCHT1-V17	4.43E-09	31	174	결합 없음
TPP-123	UCHT1-V17	3.63E-09	28	33	결합 없음
TPP-124	UCHT1-V17	3.43E-09	30	32	결합 없음
TPP-125	UCHT1-V17	5.98E-09	18	248	결합 없음
TPP-126	UCHT1-V17	5.37E-09	41	221	결합 없음
TPP-127	UCHT1-V17	5.24E-09	34	195	결합 없음
TPP-128	UCHT1-V17	3.75E-09	40	52	결합 없음
TPP-129	UCHT1-V17	3.05E-09	40	47	결합 없음

[0708]

[0709] 실시예 3.3: 슬롯 II

[0710] 상기 기재된 바와 같이 추가의 TCER(등록상표) 분자는 BMA031(V36) 또는 ID4로부터 유래된 V_H 및 V_L 도메인뿐만 아니라 V_{α} 및 V_{β} 를 이용하여 작성되었다(실시예 3.1). 각각의 TCER(등록상표) 분자의 생산, 정제 및 특성 규명(표 9, 표 18)은 실시예 2에 개괄된 바와 같이 수행되었으며 모든 ID4 기반 분자는 MAbSelect SuRE 컬럼(지이 라이프사이언스)을 사용하여 정제되었다.

[0711] [표 9]

[0712] 슬롯 II의 TCER(등록상표) 분자에 대해 수득된 생산성 및 스트레스 안정성 데이터 요약.

단백질	모집자	최종 생성물 수율 (mg/L)	단량체 (%)	40°C에서 14일 후 단량체 (%)
TPP-207	BMA031(V36)	31.8	98.92	95.22
TPP-208	BMA031(V36)	n/a	96.96	92.61
TPP-209	BMA031(V36)	32.2	98.87	94.79
TPP-210	BMA031(V36)	19.6	98.15	92.35
TPP-211	BMA031(V36)	44.8	98.60	96.35
TPP-212	BMA031(V36)	34.4	97.66	98.53
TPP-213	BMA031(V36)	53.2	98.12	92.45
TPP-214	BMA031(V36)	45.2	98.26	92.08
TPP-215	BMA031(V36)	33.8	99.21	95.15
TPP-216	BMA031(V36)	4.5	96.53	85.24
TPP-217	BMA031(V36)	26.0	98.16	93.87
TPP-218	BMA031(V36)	19.8	98.24	94.49
TPP-219	ID4	>22.8	71.07	36.49
TPP-220	ID4	21.8	98.36	94.94
TPP-221	ID4	49.2	97.80	96.51
TPP-222	ID4	45.4	98.23	95.79
TPP-227	ID4	48.2	97.60	93.67
TPP-228	ID4	12.1	97.55	94.30
TPP-229	ID4	45.6	97.22	96.99
TPP-230	ID4	47.4	97.29	97.07

[0713]

[0714] TCER(등록상표) 슬롯 11 변이체 TPP-207 - TPP-222 및 TPP-227 - TPP-230을 바이오층 간섭계를 통해 표적 펩타이드-HLA 복합체(HLA-A*02/PRAME-004)에 대한 결합 친화도에 대해 분석하였다. 상기 기재된 바와 같이 옥텟 RED384 시스템에서 측정을 수행하였다. 강한 결합 친화도는 1nM 내지 7nM 범위의 K_D 값으로 결정되었다(표 10). BMA031(V36) 모집자와의 조합과 비교할 때(TPP-219 - TPP-222 대 TPP-211 - TPP-214) ID4 모집자와의 조합에서 동일한 TCR 변이체(즉, 동일한 V_A 및 V_B)에 대해 더 높은 결합 친화도가 관찰되었다. 슬롯 I의 TCER(등록상표) 분자에 대해 관찰된 바와 같이(실시예 3.2), TCR 돌연변이 bA84D 및 aN114Y의 친화도 개선 효과는 슬롯 II에서 생성된 TCER(등록상표) 변이체에 대해 확인될 수 있었지만, 돌연변이 bT115L/K, bP46M, bQ48R, aN20K에 대해서는 친화도에 대한 효과가 다시 발견되지 않았다.

[0715] 선택된 TCER(등록상표) 분자에 대해 TCR 결합 모티프를 평가하였다. 결합 모티프를 결정하기 위해 표적 펩타이드-HLA 복합체(HLA-A*02/PRAME-004)뿐만 아니라 펩타이드 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에서 알라닌 치환을 수반하는 PRAME-004 변이체와의 복합체에 대한 친화도를 측정하였다. 친화도 측정은 상기 기재된 바와 같이 옥텟 RED384 또는 HTX 시스템에서 수행되었다. PRAME-004 위치는 알라닌 치환된 펩타이드 변이체에 대해 결합 친화도 또는 신호(분석된 최고 농도에 대해 측정됨)가 적어도 2배 감소한 경우 TCR 결합 모티프의 일부로 간주되었다. 모든 TCER(등록상표) 변이체는 적어도 4개의 펩타이드 PRAME-004 위치를 인식하는 광범위한 결합 모티프를 보여주었다(표 10).

[0716] [표 10]

[0717] HLA-A*02/PRAME-004로의 TCER(등록상표) 슬롯 II 변이체의 결합에 대한 K_D 값 및 바이오층 간섭계를 통해 측정된 A1a-치환된 PRAME-004 펩타이드 변이체에 대한 K_D 차에 따른 결합 모티프 결정(A5 펩타이드의 경우, 결합이 없거나 매우 낮아 친화도 측정에서 배제되므로 K_D 차를 100배로 설정하였다).

TCER (등록상표) 변이체	모집자	PRAME-004 K _D (M)	모티프에 대한 PRAME-004 K _D (M)	결합 모티프	K _D 항 배수(A1a/PRAME-004)								
					A1	A3	A4	A5	A6	A7	A8		
TPP-207	BMA031(V36)	4.33E-09											
TPP-208	BMA031(V36)	3.40E-09											
TPP-209	BMA031(V36)	3.29E-09	5.88E-09	-x3-5678x	1.1	16.0	1.2	100.0	4.3	33.4	2.4		
TPP-210	BMA031(V36)	3.41E-09											
TPP-211	BMA031(V36)	4.53E-09											
TPP-212	BMA031(V36)	2.86E-09											
TPP-213	BMA031(V36)	4.55E-09	4.92E-09	-x3-5678x	1.1	13.4	1.3	100.0	4.3	32.3	2.6		
TPP-214	B MA031(V36)	3.29E-09	2.76E-09	-x3-5-78x	1.3	3.0	1.2	100.0	2.0	5.4	2.2		
TPP-215	BMA031(V36)	4.65E-09											
TPP-216	BMA031(V36)	3.38E-09											
TPP-217	BMA031(V36)	4.22E-09											
TPP-218	BMA031(V36)	2.51E-09											
TPP-219	ID4	3.40E-09											
TPP-220	ID4	1.85E-09											
TPP-221	ID4	2.28E-09	2.61E-09	-x3-5678x	1.1	11.0	1.2	100.0	4.1	24.2	3.2		
TPP-222	ID4	1.47E-09	1.30E-09	-x3-5678x	1.4	2.9	1.2	100.0	2.2	5.5	2.1		
TPP-227	ID4	6.89E-09											
TPP-228	ID4	3.46E-09											
TPP-229	ID4	6.48E-09											
TPP-230	ID4	2.93E-09	2.63E-09	-x3-5678x	1.3	13.0	1.9	100.0	3.9	26.7	3.3		

[0718]

[0719]

실시예 3.4: 슬롯 IIa

[0720]

이전 TCER(등록상표) 변이체(실시예 3.3)에 대해 생성된 데이터를 기반으로 이전 실험에서 단백질 특성 또는 결합 특성에 대한 긍정적인 효과가 검출될 수 있는 선택된 TCR 아미노산 위치의 체계적인 치환을 수반하는 새로운 변이체를 생성하였다. 각각의 TCER(등록상표) 분자의 생산, 정제 및 특성 규명(표 11 및 표 18)은 실시예 3.3에 개괄된 바와 같이 수행되었다. 생산성 및 스트레스 안정성 데이터는 표 11에 요약되어 있다.

[0721]

[표 11]

[0722] 슬롯 IIa의 TCER(등록상표) 분자에 대해 수득된 생산성 및 스트레스 안정성 데이터 요약.

TCER(등록상표) 변이체	모집자	최종 생성물 수율 (mg/L)	단량체 (%)	40°C에서 14일 후 단량체 (%)
TPP-235	BMA031(V36)	40.4	98.12	96.16
TPP-236	BMA031(V36)	48.5	98.34	98.08
TPP-237	BMA031(V36)	55.0	97.98	98.21
TPP-238	BMA031(V36)	37.8	98.21	98.15
TPP-239	BMA031(V36)	27.4	98.19	97.22
TPP-240	BMA031(V36)	44.2	98.68	95.72
TPP-241	BMA031(V36)	42.8	98.45	98.02
TPP-242	BMA031(V36)	23.6	98.82	98.54
TPP-243	BMA031(V36)	44.8	98.81	98.10
TPP-244	BMA031(V36)	22.6	98.21	98.27
TPP-245	BMA031(V36)	59.2	98.81	98.32
TPP-246	BMA031(V36)	4.7	92.20	79.35
TPP-247	BMA031(V36)	2.7	93.80	82.82
TPP-248	BMA031(V36)	2.4	92.07	80.49
TPP-249	BMA031(V36)	3.0	92.38	81.45
TPP-250	BMA031(V36)	3.8	93.10	79.11
TPP-252	BMA031(V36)	5.6	93.86	80.14
TPP-253	BMA031(V36)	3.7	94.86	86.09
TPP-254	BMA031(V36)	3.0	94.66	81.85
TPP-255	BMA031(V36)	12.0	92.40	82.01
TPP-256	BMA031(V36)	12.5	97.34	92.67
TPP-257	BMA031(V36)	8.2	95.27	85.31
TPP-258	BMA031(V36)	5.1	96.50	84.32
TPP-259	BMA031(V36)	2.4	97.31	88.55
TPP-260	BMA031(V36)	2.6	96.69	86.45
TPP-261	BMA031(V36)	7.9	97.37	91.72
TPP-262	BMA031(V36)	6.6	96.71	91.53
TPP-263	BMA031(V36)	3.6	93.72	86.61
TPP-264	BMA031(V36)	3.3	93.25	82.35
TPP-265	BMA031(V36)	9.9	91.87	83.48
TPP-266	BMA031(V36)	8.6	95.67	90.72
TPP-267	BMA031(V36)	6.0	94.51	85.97
TPP-268	BMA031(V36)	0.9	93.64	87.21
TPP-269	BMA031(V36)	0	n/a	n/a
TPP-270	BMA031(V36)	1.7	97.30	91.83
TPP-271	BMA031(V36)	2.2	95.13	87.69
TPP-272	BMA031(V36)	2.9	95.16	87.63
TPP-220	ID4	5.9	97.36	94.81
TPP-273	ID4	5.2	97.77	92.43
TPP-274	ID4	2.6	97.11	95.06
TPP-275	ID4	2.2	96.47	94.08
TPP-276	ID4	1.8	97.02	95.39
TPP-277	ID4	2.7	96.84	94.89
TPP-279	ID4	5.4	98.03	95.9

[0723]

[0724]

TCER(등록상표) 슬롯 IIa 변이체 TPP-235 - -250, -252 - -268, -270 - -277, -279를 표적 펩타이드-HLA 복합체(HLA-A*02/PRAME-004)에 대한 결합 친화도에 대해 바이오층 간섭계를 통해 분석하였다. 상기 기재된 바와 같이 옥텟 RED384 또는 HTX 시스템에서 측정을 수행하였다. 2nM 내지 15nM 범위의 K_D 값으로 강한 결합 친화도가 발견되었다(표 12). 위치 bA84의 경우, 아미노산 치환은 bA84D가 가장 바람직한 치환임을 보여주었다. aN114 위치에서 aN114Y와 필적할만한 친화도를 갖는 대체 아미노산 치환이 발견되었고, 예컨대 A, H, I 및 L이다. 필적할만한 친화도를 갖는 bT115K/L에 대한 대체가 식별되었으며 R, A, I 및 V가 포함되었다. 돌연변이 bA110S 도입은 각 변이체의 친화도를 약간 감소시켰다.

[0725]

선택된 TCER(등록상표) 변이체에 대해 결합 모티프를 평가하였다. 결합 모티프를 결정하기 위해 표적 펩타이드-HLA 복합체(HLA-A*02/PRAME-004)뿐만 아니라 펩타이드 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8.에서 알라닌 치환을 수반하는 PRAME-004 변이체와의 복합체에 대한 친화도를 상기 기재된 바와 같이 측정하였다. PRAME-004 위치는 알

라닌 치환된 펩타이드 변이체에 대해 결합 친화도 또는 신호(분석된 최고 농도에 대해 측정됨)가 2배 이상 감소한 경우 TCR 결합 모티프의 일부로 간주되었다. 테스트된 모든 TCER(등록상표) 변이체는 적어도 3개의 펩타이드 위치를 인식하는 광범위한 결합 모티프를 보여주었다(표 12).

[0726] 결합 모티프에 더하여, 선택된 TCER(등록상표) 슬롯 II 및 IIa 변이체의 결합 특이성은 잠재적으로 표적외 펩타이드로서 작용하는 16개의 유사 펩타이드 세트에 대한 결합에 대해 바이오층 간섭계를 추가로 분석되었다. 기본적으로 상기 기재된 바와 같이 옥텟 HTX 시스템에서 측정을 수행하였다. 분석을 위해 PRAME-004 표적 펩타이드, 유사 펩타이드 세트 중 개별 펩타이드 또는 대조 펩타이드를 포함하는 펩타이드-HLA 복합체를 HIS1K 바이오센서에 로딩하고 TCER(등록상표) 변이체의 결합을 1 μ M의 높은 TCER(등록상표) 농도에서 분석하였다. 5분의 결합 단계 종료 시의 반응 신호를 사용하여 선택된 TCER(등록상표) 변이체에 대한 PRAME-004 표적 펩타이드와 비교하여 유사 펩타이드의 상대적 결합 신호를 계산하였다(표 13). 이러한 조건에서는 중요하지 않은 것으로 설명될 수 있는 매우 낮은 친화도의 결합 이벤트(예를 들어, PRAME-004 펩타이드:MHC 복합체로의 결합에 대한 K_D 와 비교하여 ≥ 25 , ≥ 30 , ≥ 40 , ≥ 50 , ≥ 75 또는 ≥ 100 배 증가된 K_D 에 의한 결합)가 검출될 것이다. 분석된 16개의 유사 펩타이드 중에서 11개의 펩타이드는 선택된 TCER(등록상표) 변이체 중 어떤 것보다도 결합을 나타내지 않았다. PRAME-004와 비교하여 더 낮은 신호로의 결합은 16개의 유사 펩타이드 중 5개에 대해 검출되었으며 이들 펩타이드 중 4개는 예컨대 PRAME-004 표적 펩타이드와 비교하여 K_D 차를 측정함으로써 TCER(등록상표) 슬롯 III 변이체에 대해 더 자세히 분석되었다.

[0727] [표 12]

[0728] HLA-A*02/PRAME-004로의 TCER(등록상표) 슬롯 II 변이체의 결합에 대한 K_D 값 및 바이오층 간섭계를 통해 측정된 A1a-치환된 PRAME-004 펩타이드 변이체에 대한 K_D 차에 따른 결합 모티프 결정(A5 펩타이드의 경우, 결합이 없거나 매우 낮아 친화도 측정에서 배제되므로 K_D 차를 100배로 설정하였다).

TCER (등록상표) 변이체	모집자	PRAME-0 04 K ₀ (M)	모티프에 대한 PRAME-0 04 K ₀ (M)	결합 모티프	K ₀ 창 배수(A1a/PRAME-004)								
					A1	A3	A4	A5	A6	A7	A8		
TPP-246	BMA031(V36)	5.19E-09											
TPP-247	BMA031(V36)	8.94E-09											
TPP-248	BMA031(V36)	1.46E-08											
TPP-249	BMA031(V36)	6.69E-09											
TPP-250	BMA031(V36)	6.38E-09											
TPP-252	BMA031(V36)	6.30E-09											
TPP-220	ID4	1.92E-09											
TPP-273	ID4	2.78E-09											
TPP-274	ID4	4.61E-09											
TPP-275	ID4	7.21E-09											
TPP-276	ID4	2.93E-09											
TPP-277	ID4	3.71E-09											
TPP-279	ID4	2.18E-09											
TPP-212	BMA031(V36)	3.38E-09	3.48E-09	-x3-5-7-x	1.1	2.5	1.0	100.0	1.8	4.6	1.9		
TPP-235	BMA031(V36)	3.65E-09											
TPP-236	BMA031(V36)	6.01E-09											
TPP-237	BMA031(V36)	4.46E-09											
TPP-238	BMA031(V36)	4.74E-09											
TPP-239	BMA031(V36)	2.60E-09	3.44E-09	-x3-5-7-x	1.1	4.1	1.0	100.0	2.0	7.8	1.9		
TPP-240	BMA031(V36)	3.48E-09											
TPP-241	BMA031(V36)	3.38E-09	3.84E-09	-x3-567-x	1.0	6.7	1.0	100.0	2.1	13.8	2.0		
TPP-242	BMA031(V36)	5.23E-09											
TPP-243	BMA031(V36)	4.05E-09											
TPP-244	BMA031(V36)	4.90E-09											
TPP-245	BMA031(V36)	4.41E-09											
TPP-253	BMA031(V36)	3.43E-09											
TPP-254	BMA031(V36)	3.69E-09											
TPP-255	BMA031(V36)	6.13E-09											
TPP-256	BMA031(V36)	3.12E-09	4.08E-09	-x3-5-7-x	1.0	2.9	0.9	100.0	1.8	6.4	1.8		
TPP-257	BMA031(V36)	3.52E-09											
TPP-258	BMA031(V36)	4.79E-09											
TPP-259	BMA031(V36)	4.80E-09											
TPP-260	BMA031(V36)	4.31E-09											
TPP-261	BMA031(V36)	3.45E-09											
TPP-262	BMA031(V36)	3.29E-09	4.18E-09	-x3-5-7-x	1.0	3.3	0.8	100.0	1.8	6.5	1.7		
TPP-263	BMA031(V36)	3.87E-09											
TPP-264	BMA031(V36)	7.39E-09											
TPP-265	BMA031(V36)	6.72E-09											
TPP-266	BMA031(V36)	3.81E-09	4.57E-09	-x3-5678x	1.1	8.1	1.3	100.0	2.7	10.3	2.3		
TPP-267	BMA031(V36)	4.78E-09											
TPP-268	BMA031(V36)	6.00E-09											

[0729]

TPP-270	BMA031(V36)	5.74E-09											
TPP-271	BMA031(V36)	4.08E-09											
TPP-272	BMA031(V36)	4.11E-09	5.70E-09	-x3-5678x	1.2	6.9	1.1	100.0	2.4	9.8	2.6		

[0730]

[0731]

[표 13]

[0732]

바이오층 간섭계를 통해 측정된 선택된 TCER(등록상표) 슬롯 II 및 IIa 변이체의 유사 펩타이드에 대한 상대적인 결합 신호(PRAME-004 표적 펩타이드에 대해 검출된 신호의 백분율).

웬타이드	TPP-214	TPP-230	TPP-239	TPP-241	TPP-256	TPP-266
	모집자: BMA031 (V36)	모집자: ID4	모집자: BMA031 (V36)	모집자: BMA031 (V36)	모집자: BMA031 (V36)	모집자: BMA031 (V36)
PRAME-004	100	100	100	100	100	100
SMARCD1-001	82	60	65	60	49	19
GIMAP8-001	70	48	55	56	38	-3
FARSA-001	69	35	49	72	17	-5
NOMAP-3-1408	46	11	24	25	7	-12
VIM-009	41	10	28	24	10	11
완충액 대조군	0	1	0	0	1	0
FAM114A2-002	-11	-7	-5	-4	-3	-6
PDCD10-004	-12	-10	-14	-14	-14	-13
NOMAP-5-0765	-14	-12	-18	-16	-17	-18
IGHD-002	-15	-12	-15	-15	-10	-15
TSN-001	-16	-12	-17	-18	-17	-18
NOMAP-3-1587	-16	-14	-16	-17	-18	-18
DDX5-001 (음성 대조군)	-17	-13	-16	-17	-17	-16
ALOX15B-003	-18	-15	-15	-19	-14	-17
NOMAP-3-1768	-18	-16	-19	-19	-21	-19
GPR56-002	-18	-14	-19	-19	-17	-19
NOMAP-3-1265	-18	-13	-16	-20	-15	-20
NOMAP-3-0972	-22	-17	-22	-23	-20	-23

[0733]

[0734]

실시예 3.5: 슬롯 III

[0735]

상기 기재된 바와 같이 BMA031(V36) 또는 이의 변형된 변이체(A02 및 D01), 또는 ID4로부터 유래된 V_H 및 V_L 도메인뿐만 아니라 V_{α} 및 V_{β} 를 활용하여 추가 TCER(등록상표)을 작성하였다(실시예 3.1). UCHT1-V17 모집 항체(TPP-1109)를 기반으로 한 추가 TCER(등록상표) 분자를 기준 물질로서 생성하였다. 각각의 분자를 코딩하는 DNA 작제물을 상기 개괄된 바와 같이 생성하였다. 생성된 플라스미드는 TCER(등록상표) 변이체의 일시적 발현 및 생산을 위해 전기천공법(맥스사이트: MaxCyte)에 의한 CHO-S 세포의 형질감염에 사용되었다(표 14 및 표 18). 분자의 정제, 제형화 및 초기 특성 규명은 상기 실시예 3.3에 개괄된 바와 같이 수행되었다.

[0736]

[표 14]

[0737]

슬롯 III의 TCER(등록상표) 분자에 대해 수득된 생산성 및 스트레스 안정성 데이터 요약.

TCER (등록상표) 변이체	V_a, V_b (서열 번호)	모집자	최종 생성물 수율 (mg/L)	단량체 (%)	40°C에서 14일 후 단량체 (%)
TPP-230	132, 135	ID4	73.8	98.83	95.13
TPP-871	137, 135	ID4	80.0	98.92	97.33
TPP-222	132, 134	ID4	70.6	98.80	97.46
TPP-872	137, 134	ID4	62.5	98.77	97.87
TPP-214	132, 134	BMA31(V36)	36.2	97.94	94.98
TPP-876	137, 134	ID4	36.9	97.94	92.28
TPP-666	132, 136	BMA31(V36)A02	49.7	97.59	93.11
TPP-879	137, 134	BMA31(V36)A02	43.5	92.98	90.42
TPP-891	137, 134	BMA31(V36)D01	40.0	98.18	94.94
TPP-669	132, 136	BMA31(V36)D01	72.9	97.83	94.66
TPP-894	132, 135	BMA31(V36)D01	40.2	97.45	93.11
TPP-1109	(CDR6)	UCHT1-V17	13.6	98.10	92.62

[0738]

[0739]

세포 표면에 다양한 수준의 PRAME-004 표적 웬타이드를 제시하는 HLA-A*02-양성 종양 세포주의 사멸과 관련된 TCER(등록상표) 분자의 효능을 LDH 방출 분석에서 평가하였다. 또한, HLA-A*02 양성이지만 PRAME-004 음성인 종양 세포주(예: T98G)를 평가하여 TCER(등록상표) 변이체의 비특이적 또는 표적외 활성에 대해 특성 규명하였다. 종양 세포주를 건강한 HLA-A*02-양성 공여자로부터 유래된 PBMC 효과기와 1:10의 비율로 증가하는 TCER(등록상표) 농도의 존재하에 함께 배양하였다. TCER(등록상표)-유도된 세포독성은 방출된 LDH를 측정하여 공동 배

양 48시간 후에 정량화되었다. 용량-반응 곡선의 EC₅₀ 값은 비선형 4점 곡선 정합을 이용하여 계산되었다. 2개의 PRAME-004-양성 종양 세포주(Hs695T 및 U2OS) 및 PRAME-004-음성 종양 세포주(T98G)에 대한 EC₅₀ 값을 다양한 PBMC 공여자를 사용한 다양한 실험에서 결정했으며 도 9에 그래프로 요약하였다.

[0740]

TCER(등록상표) 슬롯 III 변이체 TPP-214, -222, -230, -666, -669, -871, -872, -876, -879, -891, -894를 표적 펩타이드-HLA 복합체(HLA-A*02/PRAME-004)로의 결합 친화도에 대해 바이오층 간섭계를 통해 분석하였다. 측정은 30°C의 옥텟 HTX 시스템에서 수행되었다. 분석은 PBS, 0.05% 트윈-20, 0.1% BSA를 분석 완충액으로 사용하여 16채널 모드로 HIS1K 바이오센서에서 3mm의 센서 오프셋과 5Hz의 획득 속도로 실행되었다. 다음 분석 단계 순서를 반복하여 모든 결합 친화도를 측정하였다: 재생(5초, 10mM 글리신 pH 1.5)/중화(5초, 분석 완충액; 1회 재생 주기는 재생/중화의 4회 반복으로 구성됨), 기준선(60초, 분석 완충액), 로딩(120초, 10µg/ml 펩타이드-HLA), 기준선(120초, 분석 완충액), 결합(300초, 100nM 내지 1.56nM 또는 50nM 내지 0.78nM 범위의 TCER(등록상표)의 2배 연속 희석, 기준용 분석 완충액), 해리(300초, 분석 완충액). 데이터 평가는 옥텟 데이터 분석 HT 소프트웨어를 사용하여 수행되었다. 기준 센서 차감은 바이오센서에 로딩된 펩타이드-HLA의 잠재적 해리를 차감하기 위해 수행되었다(완충액에서 측정된 펩타이드-HLA가 로딩된 바이오센서를 통해). 데이터 추적은 기준선(마지막 5초의 평균)에 맞춰 정렬되었으며, 해리 단계에 대한 단계간 보정이 수행되었으며, 사비츠키-고레이(Savitzky-Golay) 필터링이 적용되었으며 곡선은 1:1 결합 모델(R_{3대}가 센서에 의해 연결되지 않은 상태)을 사용하여 전체적으로 정합되었다. 2nM 내지 5nM 범위의 K_D 값으로 강한 결합 친화도가 발견되었다(표 15). 또한, 이전에 식별된 4개의 잠재적인 표적의 펩타이드에 대해 결합 친화도를 측정하고 K_D 값을 표적 펩타이드-HLA의 결합과 비교하여 계산하였다. 측정은 30°C에서 옥텟 RED384 또는 HTX 시스템에서 수행되었다. 분석은 PBS, 0.05% 트윈-20, 0.1% BSA를 분석 완충액으로 사용하여 16채널 모드로 HIS1K 바이오센서에서 3mm의 센서 오프셋과 5Hz의 획득 속도로 실행되었다. 다음 분석 단계 순서를 반복하여 모든 결합 친화도를 측정하였다: 재생(5초, 10mM 글리신 pH 1.5)/중화(5초, 분석 완충액; 1회 재생 주기는 재생/중화의 4회 반복으로 구성됨), 기준선(60초, 분석 완충액), 로딩(120초, 10µg/ml 펩타이드-HLA), 기준선(120초, 분석 완충액), 결합(300초, 500nM 내지 7.81nM 범위의 TCER(등록상표)의 2배 연속 희석, 기준용 분석 완충액), 해리(300초, 분석 완충액). 데이터 평가는 옥텟 데이터 분석 HT 소프트웨어를 사용하여 수행되었다. 기준 센서 차감은 바이오센서에 로딩된 펩타이드-HLA의 잠재적 해리를 차감하기 위해 수행되었다(완충액에서 측정된 각각의 펩타이드-HLA가 로딩된 바이오센서를 통해). 데이터 추적은 기준선(마지막 5초의 평균)에 맞춰 정렬되었으며, 해리 단계에 대한 단계간 보정이 수행되었으며, 사비츠키-고레이 필터링이 적용되었으며 곡선은 1:1 결합 모델(R_{3대}이 센서에 의해 연결되지 않은 상태)을 사용하여 전체적으로 정합되었다. 전반적으로, 표적 펩타이드와 비교하여 잠재적인 표적의 펩타이드에 대한 상당히 약한 결합이 모든 변이체에서 발견되었는데, 적어도 60배의 차를 나타내고 심지어 전혀 결합하지 않는 경우도 있었다. NOMAP-3-1408은 VIM-009와 필적할만한 상대 결합 신호를 나타내에도 불구하고 K_D 결정을 위해 선택되지 않았다(표 13). VIM-009의 경우 측정된 가장 작은 K_D 차는 >100배였다(표 15). 따라서, VIM-009에 대한 결합은 관련성이 없으며 NOMAP-3-1408 결합의 친화도 결정은 VIM-009와 필적할만한 결합 신호를 기반으로 필수적인 것으로 간주되지 않았다. 한 번의 상호작용에 대해 50배의 K_D 차이가 계산되었다. 그러나 이 상호작용 및 기타 몇몇 상호작용의 경우 정합 알고리즘에 의해 계산된 R_{3대} 값이 너무 낮으므로 상호작용은 계산된 것보다 더 약하고 따라서 차이가 더 큰 것으로 가정된다. 각각의 상호작용은 표 15에 표시되어 있다. 다양한 변이체의 특이성을 추가로 분석하기 위해, 표적 펩타이드-HLA 복합체뿐만 아니라 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8에 대한 알려진 치환된 변이체에 대한 친화도를 측정하여 결합 모티프를 결정하였다. 측정은 30°C에서 옥텟 HTX 시스템에서 수행되었다. 분석은 PBS, 0.05% 트윈-20, 0.1% BSA를 분석 완충액으로 사용하여 16채널 또는 8채널 모드로 HIS1K 바이오센서에서 3mm의 센서 오프셋과 5Hz의 획득 속도로 실행되었다. 다음 분석 단계 순서를 반복하여 모든 결합 친화도를 측정하였다: 재생(5초, 10mM 글리신 pH 1.5)/중화(5초, 분석 완충액; 1회 재생 주기는 재생/중화의 4회 반복으로 구성됨), 기준선(60초, 분석 완충액), 로딩(120초, 10µg/ml 펩타이드-HLA), 기준선(120초, 분석 완충액), 결합(150초, 400nM 내지 6.25nM 범위의 TCER(등록상표)의 2배 연속 희석, 기준용 분석 완충액), 해리(300초, 분석 완충액). 데이터 평가는 옥텟 데이터 분석 HT 소프트웨어를 사용하여 수행되었다. 기준 센서 차감은 바이오센서에 로딩된 펩타이드-HLA의 잠재적 해리를 차감하기 위해 수행되었다(완충액에서 측정된 각각의 펩타이드-HLA가 로딩된 바이오센서를 통해). 데이터 추적은 기준선(마지막 5초의 평균)에 맞춰 정렬되었으며, 해리 단계에 대한 단계간 보정이 수행되었으며, 사비츠키-고레이 필터링이 적용되었으며 곡선은 1:1 결합 모델(R_{3대}이 센서에 의해 연결되지 않은 상태)을 사용하여 전체적으로 정합되었다. 위치는 친화도 또

는 결합 신호(분석된 최고 농도에 대해 측정됨)의 적어도 2배 감소에 대한 결합 모티프의 일부로 간주되었다. 테스트된 모든 TCER(등록상표) 변이체는 적어도 4개 내지 최대 모든 분석된 펩타이드 위치를 인식하는 광범위한 결합 모티프를 보여주었다(표 16). bA84, aN114L 및 bA110S/bT115A의 경우 결합 모티프에 대한 긍정적인 효과가 관찰되었고, 이는 이전 데이터에 따른다. 비교를 위해 대체 PRAME-004 표적화 TCER(등록상표) 기준 분자(TPP-1109)의 결합 모티프를 분석하였다. 이러한 TCER(등록상표)은 펩타이드의 위치 5-8을 인식하므로 결합은 이 펩타이드 연장부로 제한되는 반면, TCER(등록상표) 슬롯 III 변이체에 의해 인식되는 위치는 전체 펩타이드에 걸쳐 더욱 균일하게 분포된다.

[0741] TCER(등록상표) 슬롯 III 변이체 TPP-214, -222, -230, -666, -669, -871, -872, -876, -879, -891, -894는 다양한 수준의 표적 펩타이드가 로딩된 T2 세포를 사멸시키는 능력에 대해 추가로 특성 규명되었다. T2 세포에 각각의 농도의 PRAME-004를 2시간 동안 로딩한 후, 펩타이드가 로딩된 T2 세포를 증가하는 농도의 TCER(등록상표) 변이체 존재하에 5:1의 E:T 비율로 인간 PBMC와 48시간 동안 공동 배양하였다. 상청액으로 방출된 LDH의 수준은 세포독성 96 비방사성 세포독성 분석 키트(CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay Kit)(프로메가)를 사용하여 정량화되었다. 모든 TCER(등록상표) 변이체는 10nM의 펩타이드 로딩 농도에서 피코몰 미만의 EC₅₀ 값을 가지면서 PRAME-004-로딩된 T2 세포의 강력한 사멸을 보여주었다(도 10, 표 17). PRAME-004 로딩 수준이 감소함에 따라 EC₅₀ 값이 증가하였다. 그러나 10pM의 매우 낮은 PRAME-004 로딩 농도에서도 TPP-214를 제외한 모든 TCER(등록상표) 변이체에 의해 사멸이 유도되었다.

[0742] [표 15]

[0743] HLA-A*02/PRAME-004로의 결합에 대한 K_D 값 및 TCER(등록상표) 슬롯 III 변이체에 대해 바이오층 간섭계를 통해 측정된 4개의 선택된 표적외 펩타이드의 K_D 창.

TCER (등록상표) 변이체	모집자	Va, Vb (서열 번호)	PRAME- 004 K _D (M)	K _D FAR SA-0 01/ K _D PRA ME- 004	K _D GIM AP8- 001/ K _D PRA ME- 004	K _D SMA RCD 1-00 1/ K _D PRA ME- 004	K _D VIM- 009/ K _D PRA ME- 004
TPP-230	ID4	132, 135	3.05E-09	-	120 ^f	130 ^f	-
TPP-871	ID4	137, 135	2.89E-09	-	-	-	-
TPP-222	ID4	132, 134	1.56E-09	118	69	74	112 ^f
TPP-872	ID4	137, 134	1.60E-09	95	103	119 ^f	2153
TPP-214	BMA031(V36)	132, 134	2.43E-09	216	59	66	389
TPP-876	BMA031(V36)A02	137, 134	2.43E-09	86	80	267	160 ^f
TPP-666	BMA031(V36)A02	132, 136	3.37E-09	507	142	121	171
TPP-879	BMA031(V36)A02	132, 135	4.55E-09	-	-	-	-
TPP-891	BMA031(V36)D01	137, 134	2.34E-09	76	85	254	146 ^f
TPP-669	BMA031(V36)D01	132, 136	3.65E-09	83 ^f	50 ^f	84	165
TPP-894	BMA031(V36)D01	132, 135	5.18E-09	-	-	-	-

^fK_D 창은 표에 제공된 값보다 높을 것으로 예상된다(이러한 상호작용에 대해 계산된 R_{최대} 값은 전체적인 낮은 결합 신호로 인해 너무 낮다).

[0744]

[0745] [표 16]

[0746] HLA-A*02/PRAME-004로의 결합에 대한 K_D 값 및 TCER(등록상표) 슬롯 III 변이체에 대해 바이오층 간섭계를 통해 측정된 결합 모티프 결정을 위한 Ala-치환된 펩타이드 변이체의 K_D 창(위치 5의 경우 K_D 창에 대해 임계값 100이 제공된다. 이 위치에 대한 인식은 적어도 100배이다).

TCER (등록상표) 변이체	모집자	Va, Vb (시열 번호)	PRA ME-0 04 K _{0,모리} 프 (M)	결합 모티프	K ₀ Ala/표적						
					A1	A3	A4	A5	A6	A7	A8
TPP-230	ID4	132, 135	3.03E-09	-x3-5678x	1.2	12. 2	1.7	100 .0	3.9	25. 5	3.0
TPP-871	ID4	137, 135	2.47E-09	1x345678x	2.5	39. 3	4.7	100 .0	16. 5	89. 9	8.3
TPP-222	ID4	132, 134	1.50E-09	-x3-5-78x	1.1	2.3	0.9	100 .0	1.8	4.3	1.8
TPP-872	ID4	137, 134	1.48E-09	-x3-5678x	1.1	7.6	1.1	100 .0	3.0	17. 5	2.7
TPP-214	BMA031 (V36)	132, 134	3.17E-09	-x3-5-78x	0.9	2.1	0.8	100 .0	1.6	4.6	1.7
TPP-876	BMA031 (V36)A02	137, 134	2.87E-09	-x3-567-x	1.0	6.8	1.0	100 .0	2.3	13. 9	2.0
TPP-666	BMA031 (V36)A02	132, 136	3.84E-09	-x3-5678x	1.1	7.9	1.2	100 .0	2.6	9.7	2.1
TPP-879	BMA031 (V36)A02	132, 135	6.15E-09	-x3-5678x	1.1	12. 5	1.6	100 .0	3.5	27. 5	2.6
TPP-891	BMA031 (V36)D01	137, 134	2.80E-09	-x3-5678x	1.0	7.2	1.1	100 .0	2.6	14. 7	2.3
TPP-669	BMA031 (V36)D01	132, 136	3.28E-09	-x3-5678x	1.1	9.1	1.2	100 .0	2.5	11. 0	2.4
TPP-894	BMA031 (V36)D01	132, 135	6.04E-09	-x3-5678x	1.2	14. 9	1.9	100 .0	3.8	26. 4	2.8
TPP-1109	UCHT1-V17	(CDR6)	2.47E-09	-x-5678x	0.9	0.8	1.2	49. 0	7.9	55. 7	4.1

[0747]

[0748]

[0749]

[표 17]

PRAME-004-로딩된 T2 세포에 대한 TCER(등록상표) 슬롯 III 변이체의 시험관내 세포독성(T2 세포를 인간 PBMC와 5:1의 E:T 비율로 48시간 동안 공동 배양하였다. PRAME-004 로딩 농도가 표시된다. 고원부(상위)의 EC₅₀ 값과 세포독성 수준은 비선형 4점 곡선 정합을 사용하여 계산되었다).

TCER (등록상표) 변이체	모집자	Va, Vb (시열 번호)	10 nM PRAME-004		1 nM PRAME-004		100 pM PRAME-004		10 pM PRAME-004	
			EC ₅₀ [pM]	상위	EC ₅₀ [pM]	상위	EC ₅₀ [pM]	상위	EC ₅₀ [pM]	상위
TPP-230	ID4	132, 135	0.09	109	0.9	139	23.2'	179	145	80
TPP-871	ID4	137, 135	0.13	109	1.6	143	76.5'	90	361	76
TPP-222	ID4	132, 134	완전 사멸	109	완전 사멸	78	2.8'	127	58	90
TPP-872	ID4	137, 134	완전 사멸	109	완전 사멸	151	4.3'	84	49	74
TPP-876	BMA031 (V36)A02	137, 134	0.16	111	2.0	113	24.4	100	539	40
TPP-666	BMA031 (V36)A02	132, 136	0.15	113	2.4	113	39.8	100	182	35
TPP-879	BMA031 (V36)A02	132, 135	0.54	106	6.2	109	94.4	117	1070	39
TPP-214	BMA031 (V36)	132, 134	0.22	108	5.0	109	92.8	102	사멸되지 않음	20
TPP-891	BMA031 (V36)D01	137, 134	0.19	120	2.2	112	54.0	125	611	45
TPP-669	BMA031 (V36)D01	132, 136	0.22	124	3.2	108	84.0	126	246	31
TPP-894	BMA031 (V36)D01	132, 135	0.87	108	9.9	115	226.0	129	1084	44
TPP-214	BMA031 (V36)	132, 134	0.26	121	5.4	111	105.4	99	사멸되지 않음	23

'반복 실험에서의 높은 변동성은 신뢰할 수 있는 EC₅₀ 계산을 허용하지 않는다.

[0750]

[0751]

[표 18]

[0752] 이종특이적 분자

ID	α -사슬 서열 번호	β -사슬 서열 번호	ID	α -사슬 서열 번호	β -사슬 서열 번호	ID	α -사슬 서열 번호	β -사슬 서열 번호
TPP-70	93	94	TPP-218	167	168	TPP-268	217	260
TPP-71	93	95	TPP-219	177	176	TPP-269	217	262
TPP-72	93	96	TPP-220	179	176	TPP-270	217	264
TPP-73	93	97	TPP-221	181	176	TPP-271	217	266
TPP-74	93	98	TPP-222	183	176	TPP-272	155	268
TPP-93	100	101	TPP-226	159	184	TPP-273	189	270
TPP-79	103	102	TPP-227	105	186	TPP-274	189	272
TPP-105	105	104	TPP-228	189	186	TPP-275	189	274
TPP-106	106	107	TPP-229	191	186	TPP-276	189	276
TPP-108	106	101	TPP-230	193	186	TPP-277	189	278
TPP-109	111	110	TPP-235	195	160	TPP-279	189	282
TPP-110	111	102	TPP-236	197	160	TPP-666	285	284
TPP-111	103	110	TPP-237	199	160	TPP-669	291	284
TPP-112	100	107	TPP-238	201	160	TPP-871	295	186
TPP-113	100	119	TPP-239	203	160	TPP-872	295	296
TPP-114	100	121	TPP-240	205	160	TPP-876	299	162
TPP-115	122	121	TPP-241	207	160	TPP-879	285	300
TPP-116	106	121	TPP-242	209	160	TPP-891	303	162
TPP-117	126	121	TPP-243	211	160	TPP-892	303	284
TPP-118	128	121	TPP-244	213	160	TPP-894	291	300
TPP-119	100	131	TPP-245	215	160	TPP-1292	151	284
TPP-120	100	133	TPP-246	217	216	TPP-1293	156	162
TPP-121	122	133	TPP-247	217	218	TPP-1294	158	284
TPP-122	106	133	TPP-248	217	220	TPP-1295	158	300
TPP-123	126	133	TPP-249	217	222	TPP-1296	303	161
TPP-124	128	133	TPP-250	217	224	TPP-1297	303	163
TPP-125	100	143	TPP-252	217	228	TPP-1298	291	164
TPP-126	122	143	TPP-253	217	230	TPP-1300	291	165
TPP-127	106	143	TPP-254	217	232	TPP-1301	166	300
TPP-128	126	143	TPP-255	217	234	TPP-1302	291	170
TPP-129	128	143	TPP-256	217	236	TPP-1303	291	172
TPP-207	103	152	TPP-257	217	238	TPP-1304	291	174
TPP-208	155	152	TPP-258	217	240	TPP-1305	166	170
TPP-209	157	152	TPP-259	217	242	TPP-1306	166	172
TPP-210	159	152	TPP-260	217	244	TPP-1307	166	174
TPP-211	103	160	TPP-261	217	246	TPP-1308	291	182
TPP-212	155	162	TPP-262	217	248	TPP-1309	291	185
TPP-213	157	162	TPP-263	217	250	TPP-1332	175	186
TPP-214	167	160	TPP-264	217	252	TPP-1333	178	186
TPP-215	169	168	TPP-265	217	254	TPP-1334	180	186
TPP-216	171	168	TPP-266	217	256			
TPP-217	173	168	TPP-267	217	258			

[0753]

[0754] 표 18에서, TPP-70, TPP-71, TPP-72, TPP-73 및 TPP74를 제외하고, 용어 " α -사슬"은 V_{α} , 즉 TCR α -사슬로부터 유래된 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 사슬을 지칭한다. 용어 " β -사슬"은 V_{β} , 즉 TCR β -사슬로부터 유래된 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 사슬을 지칭한다. TPP-70, TPP-71, TPP-72, TPP-73 및 TPP74의 경우, " α -사슬"은 임의의 TCR 유래 가변 도메인을 포함하지 않지만, " β -사슬"은 2개의 TCR-유래 가변 도메인을 포함하는데, 하나는 TCR α -사슬에서 유래되고, 하나는 TCR β -사슬에서 유래된다.

[0755] 실시예 3.6: 선택된 TCER(등록상표) 슬롯 III 후보에 대한 안전성 평가

[0756] TCER(등록상표) 분자 TPP-230, TPP-666, TPP-871 및 TPP-891의 안전성 프로파일(표 14 내지 18)은 정상교세포 및 심근세포(유도된 다분화능 줄기세포에서 유래)뿐만 아니라 대동맥 내피세포, 중간엽 줄기세포 및 기관 평활근 세포를 이용한 사멸 실험에서 평가되었다. 도 11은 상기 정상 세포 유형(모두 HLA-A*02를 발현함)을 건강한 HLA-A*02+ 공여자로부터의 PBMC 효과기 세포와 1:10(표적 세포:효과기 세포)의 비율로 증가하는 TCER(등록상표) 농도하에 공동 배양한 결과를 보여준다. 세포를 각각의 정상 조직 세포 배지와 T 세포 배지의 1:1 혼합물에서 또는 T 세포 배지 단독(LDH-AM)에서 공동 배양하였다. 48시간의 공동 배양 후, 상청액을 수집하고 LDH-Glo(상표명) 키트(프로메가)를 사용하여 LDH 방출을 측정함으로써 TCER(등록상표) 유도된 정상 조직 세포 용해를 평가하였다. 안전성 창을 결정하기 위해, TCER(등록상표) 분자를 정상 조직 세포 배지와 T 세포 배지의 각각 1:1

혼합물에서 PRAME-004 양성 종양 세포주 Hs695T와 동일한 설정으로 공동 배양한 후 LDH 방출을 평가하였다.

[0757] 도 11에 도시된 바와 같이, TPP-230 및 TPP-871에서는 100nM의 최고 TCER(등록상표) 농도에서도 정상 조직 세포에 대한 세포독성이 관찰되지 않았다. TPP-666 및 TPP-891의 경우 일부 정상 조직 세포 용해가 100nM TCER(등록상표) 농도에서 관찰되었으나 10nM에서는 용해가 검출되지 않았다. 테스트한 모든 TCER(등록상표) 분자에 대해 100pM에서 뚜렷한 용해를 나타내고 일부 분자에 대해 10pM 농도에서도 용해를 나타낸 Hs695T 종양 세포와 비교했을 때, 100nM 농도에서 정상 조직 세포 용해는 1,000배(TPP-666 및 TPP-891) 및 그 이상(TPP-230 및 TPP-871)의 안전성 창을 나타낸다.

[0758] 실시예 3.7: 슬롯 IV

[0759] 상기 기재된 바와 같이 BMA031(V36) 또는 이의 변형된 변이체(A02 및 D01), 또는 ID4로부터 유래된 V_H 및 V_L 도메인뿐만 아니라 V_{α} 및 V_{β} 를 활용하여 추가의 TCER(등록상표)을 작성하였다(실시예 3.1). 각각의 분자를 코딩하는 DNA 작제물은 상기 개괄된 바와 같이 생성되었다. 생성된 플라스미드는 TCER(등록상표) 변이체의 일시적 발현 및 생산을 위한 전기천공법(맥스사이트)에 의해 CHO-S 세포의 형질감염에 사용되었다(표 20 및 표 18). 분자의 정제, 제형화 및 초기 특성 규명은 상기 실시예 3.3에 개괄된 바와 같이 수행되었다.

[0760] [표 20]

[0761] 슬롯 IV의 TCER(등록상표) 분자에 대해 수득된 생산성 및 스트레스 안정성 데이터 요약.

TCER (등록상표) 변이체	α -사슬, β -사슬 (서열 번호)	모집자	최종 생성물 수율 (mg/L)	단량체 (%)	40°C에서 14일 후 단량체 (%)
TPP-1292	151, 284	BMA031(V36)A02_H90Y	42.9	97.53	93.46
TPP-1294	158, 284	BMA031(V36)D01_H90Y	39.8	97.78	90.61
TPP-1295	158, 300	BMA031(V36)D01_H90Y	56.5	94.89	91.49
TPP-1296	303, 161	BMA031(V36)D01	50.7	79.21	75.17
TPP-1297	303, 163	BMA031(V36)D01	41.3	94.12	86.77
TPP-1298	291, 164	BMA031(V36)D01	68.1	94.41	89.7
TPP-1300	291, 165	BMA031(V36)D01	43.9	96.81	87.5
TPP-1301	166, 300	BMA031(V36)D01	73.7	94.57	90.89
TPP-1302	291, 170	BMA031(V36)D01	67.3	83.48	79.58
TPP-1303	291, 172	BMA031(V36)D01	48.5	74.95	71.03
TPP-1304	291, 174	BMA031(V36)D01	55.0	95.13	88.87
TPP-1305	166, 170	BMA031(V36)D01	51.6	81.55	77.75
TPP-1306	166, 172	BMA031(V36)D01	71.7	86.37	81.18
TPP-1307	166, 174	BMA031(V36)D01	60.7	95.93	88.16
TPP-1308	291, 182	BMA031(V36)D01	61.9	92.28	87.98
TPP-1309	291, 185	BMA031(V36)D01	74.8	98.98	91.11
TPP-1332	175, 186	ID4 변이체	0	n/a	n/a
TPP-1333	178, 186	ID4 변이체	61.1	98.52	95.51
TPP-1334	180, 186	ID4 변이체	61.4	98.42	95.94

[0762]

[0763] 표 20에서, 용어 " α -사슬"은 V_{α} , 즉 TCR α -사슬로부터 유래된 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 사슬을 지칭한다. 용어 " β -사슬"은 V_{β} , 즉 TCR β -사슬로부터 유래된 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 사슬을 지칭한다.

[0764] 세포 표면에 다양한 수준의 PRAME-004 표적 펩타이드를 제시하는 HLA-A*02-양성 종양 세포주의 사멸과 관련된 TCER(등록상표) 분자의 효능을 LDH 방출 분석에서 평가하였다. 또한, HLA-A*02 양성이지만 PRAME-004 음성인 종양 세포주(예: T98G)를 평가하여 TCER(등록상표) 변이체의 비특이적 또는 표적외 활성을 특성 규명하였다. 종양 세포주를 건강한 HLA-A*02-양성 공여자로부터 유래된 PBMC 효과기와 1:10의 비율로 증가하는 TCER(등록상표) 농도의 존재하에 공동 배양하였다. TCER(등록상표)-유도된 세포독성은 방출된 LDH를 측정하여 공동 배양 48시간 후에 정량화되었다. 용량-반응 곡선의 EC_{50} 값은 비선형 4점 곡선 정합을 이용하여 계산되었다. PRAME-

004-양성 종양 세포주 U2OS 및 PRAME-004-음성 종양 세포주(T98G)에 대한 EC₅₀ 값은 다양한 PBMC 공여자를 사용한 다양한 실험에서 결정되었으며 표 21에 요약되어 있다.

[표 21]

슬롯 IV의 TCER(등록상표) 분자에 대해 수득된 LDH-방출 분석 데이터 요약.

TCER (등록상표) 변이체	HBC-1005 대 U2OS에 대한 EC50 [pM]	HBC-1005 대 T98G에 대한 EC50 [pM]	HBC-848 대 U2OS에 대한 EC50 [pM]	HBC-848 대 T98G에 대한 EC50 [pM]
TPP-1292	66	22,659	547	77,267
TPP-1294	99	69,150	431	>100,000
TPP-1295	150	>100,000	663	>100,000
TPP-1297	2,526	>100,000	4,096	>100,000
TPP-1298	48	37,953	249	>100,000
TPP-1300	186	>100,000	811	>100,000
TPP-1301	240	>100,000	979	>100,000
TPP-1304	7125	>100,000	13,686	>100,000
TPP-1307	8,056	>100,000	>100,000	>100,000
TPP-1333	226	>100,000	719	>100,000
TPP-1334	217	>100,000	829	>100,000

TCER(등록상표) 슬롯 IV 변이체 TPP-1292, -1294 내지 -1298, -1300 내지 -1309, -1333, -1334를 표적 펩타이드-HLA 복합체(HLA-A*02/PRAME-004)로의 결합 친화도에 대해 바이오층 간섭계를 통해 분석하였다. 측정은 30°C의 옥텟 HTX 시스템에서 수행되었다. 분석은 PBS, 0.05% 트윈-20, 0.1% BSA를 분석 완충액으로 사용하여 16채널 모드로 HIS1K 바이오센서에서 3mm의 센서 오프셋과 5Hz의 획득 속도로 실행되었다. 다음 분석 단계 순서를 반복하여 모든 결합 친화도를 측정하였다: 재생(5초, 10mM 글리신 pH 1.5)/중화(5초, 분석 완충액; 1회 재생 주기는 재생/중화의 4회 반복으로 구성됨), 기준선(60초, 분석 완충액), 로딩(120초, 10µg/ml 펩타이드-HLA), 기준선(120초, 분석 완충액), 결합(300초, 100nM 내지 1.56nM 또는 50nM 내지 0.78nM 범위의 TCER(등록상표)의 2배 연속 희석, 기준용 분석 완충액), 해리(300초, 분석 완충액). 데이터 평가는 옥텟 데이터 분석 HT 소프트웨어를 사용하여 수행되었다. 기준 센서 차감은 바이오센서에 로딩된 펩타이드-HLA의 잠재적 해리를 차감하기 위해 수행되었다(완충액에서 측정된 펩타이드-HLA가 로딩된 바이오센서를 통해). 데이터 추적은 기준선(마지막 5초의 평균)에 맞춰 정렬되었으며, 해리 단계에 대한 단계간 보정이 수행되었으며, 사비츠키-고레이 필터링이 적용되었으며 곡선은 1:1 결합 모델(R₃데이 센서에 의해 연결되지 않은 상태)을 사용하여 전체적으로 정합되었다. 2nM 내지 15nM 범위의 K_D 값에서 강한 결합 친화도가 발견되었다(표 22). 또한, 이전에 식별된 2개의 잠재적인 표적외 펩타이드에 대해 결합 친화도를 측정하고 K_D 값을 표적 펩타이드-HLA의 결합과 비교하여 계산하였다. 측정은 30°C에서 옥텟 RED384 또는 HTX 시스템에서 수행되었다. 분석은 PBS, 0.05% 트윈-20, 0.1% BSA를 분석 완충액으로 사용하여 16채널 모드로 HIS1K 바이오센서에서 3mm의 센서 오프셋과 5Hz의 획득 속도로 실행되었다. 다음 분석 단계 순서를 반복하여 모든 결합 친화도를 측정하였다: 재생(5초, 10mM 글리신 pH 1.5)/중화(5초, 분석 완충액; 1회 재생 주기는 재생/중화의 4회 반복으로 구성됨), 기준선(60초, 분석 완충액), 로딩(120초, 10µg/ml 펩타이드-HLA), 기준선(120초, 분석 완충액), 결합(300초, 500nM 내지 7.81nM 범위의 TCER(등록상표)의 2배 연속 희석, 기준용 분석 완충액), 해리(300초, 분석 완충액). 데이터 평가는 옥텟 데이터 분석 HT 소프트웨어를 사용하여 수행되었다. 기준 센서 차감은 바이오센서에 로딩된 펩타이드-HLA의 잠재적 해리를 차감하기 위해 수행되었다(완충액에서 측정된 펩타이드-HLA가 로딩된 바이오센서를 통해). 데이터 추적은 기준선(마지막 5초의 평균)에 맞춰 정렬되었으며, 해리 단계에 대한 단계간 보정이 수행되었으며, 사비츠키-고레이 필터링이 적용되었으며 곡선은 1:1 결합 모델(R₃데이 센서에 의해 연결되지 않은 상태)을 사용하여 전체적으로 정합되었다. 전반적으로, 표적 펩타이드와 비교하여 잠재적인 표적외 펩타이드에 대한 상당히 약한 결합이 모든 변이체에서 발견되었으며, 적어도 10배의 차를 보이거나 심지어 전혀 결합하지 않았다. 각각의 상호작용은 표 22에 표시되어 있다. 변이체 TPP-1294, -1295, -1298, -1333, -1334의 특이성을 추가로 분석하기 위해, 표적 펩타이드-HLA 복합체, 뿐만 아니라 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8에 대한 알려진 치환된 변이체에 대한 친화도를 측정함으로써 결합 모티프를 결정하였다. 측정은 30°C에서 옥텟 HTX 시스템에서 수행되었다. 분석은 PBS, 0.05% 트윈-20, 0.1% BSA를 분석 완충액으로 사용하여 16채널 또는 8채널 모드로 HIS1K 바이오센서에서 3mm의 센서 오프셋과 5Hz의 획득 속도로 실행되었다. 다음 분석 단계 순서를 반복하여 모든 결합 친화도를 측정하였다:

재생(5초, 10mM 글리신 pH 1.5)/중화(5초, 분석 완충액; 1회 재생 주기는 재생/중화의 4회 반복으로 구성됨), 기준선(60초, 분석 완충액), 로딩(120초, 10 μ g/ml 펩타이드-HLA), 기준선(120초, 분석 완충액), 결합(150초, 400nM 내지 6.25nM 범위의 TCER(등록상표)의 2배 연속 희석, 기준용 분석 완충액), 해리(300초, 분석 완충액). 데이터 평가는 옥텟 데이터 분석 HT 소프트웨어를 사용하여 수행되었다. 기준 센서 차감은 바이오센서에 로딩된 펩타이드-HLA의 잠재적 해리를 차감하기 위해 수행되었다(완충액에서 측정된 펩타이드-HLA가 로딩된 바이오센서를 통해). 데이터 추적은 기준선(마지막 5초의 평균)에 맞춰 정렬되었으며, 해리 단계에 대한 단계간 보정이 수행되었으며, 사비츠키-고레이 필터링이 적용되었으며 곡선은 1:1 결합 모델($R_{\text{최대}}$ 이 센서에 의해 연결되지 않은 상태)을 사용하여 전체적으로 정합되었다. 친화도 또는 결합 신호가 적어도 2배 감소하는 위치는 결합 모티프의 일부로 간주되었다(분석된 최고 농도에 대해 측정됨). 테스트된 모든 TCER(등록상표) 변이체는 적어도 5개 내지 최대 모든 분석된 펩타이드 위치를 인식하는 광범위한 결합 모티프를 보여주었다(표 23).

[0769] [표 22]

[0770] HLA-A*02/PRAME-004로의 결합에 대한 K_D 값 및 TCER(등록상표) 슬롯 IV 변이체에 대해 바이오층 간섭계를 통해 측정된 두 개의 선택된 표적의 펩타이드의 K_D 값.

TCER (등록상표) 변이체	PRAME-004 K_D (M)	K_D IFIT-001/ K_D PRA ME-004	K_D MC MB-002/ K_D PRA ME-004
TPP-1292	2.55E-09	29.5	18.6
TPP-1294	3.06E-09	30.7	20.4
TPP-1295	3.39E-09	45.2	28.6
TPP-1298	2.47E-09	24.1	17.2
TPP-1300	3.90E-09	20.6	20.7
TPP-1301	5.77E-09	33.6	16.8
TPP-1302	3.92E-09	26.4	16.1
TPP-1303	4.58E-09	23.0	17.6
TPP-1304	2.74E-08	>100	>100
TPP-1305	5.19E-09	23.8	13.7
TPP-1306	5.20E-09	47.2	23.3
TPP-1307	3.97E-08	>100	>100
TPP-1308	1.54E-08	83.4	76.7
TPP-1309	1.33E-08	38.8	9.9
TPP-1333	2.94E-09	27.3	16.0
TPP-1334	2.48E-09	26.7	18.0

[0771]

[0772] [표 23]

[0773] HLA-A*02/PRAME-004로의 결합에 대한 K_D 값 및 TCER(등록상표) 슬롯 IV 변이체에 대해 바이오층 간섭계를 통해 측정된 결합 모티프 결정을 위한 A1a-치환된 펩타이드 변이체의 K_D 값(위치 5의 경우 K_D 값에 대해 임계값 100이 제공된다. 이 위치에 대한 인식은 적어도 100배이다).

TCER (등록상표) 변이체	PRAME-004 K_D , 모티프(M)	결합 모티프	K_D A1a/표적							
			A1	A3	A4	A5	A6	A7	A8	
TPP-1294	4.35E-09	-x3-5678x	1.6	10.6	2.0	92.4	3.6	13.8	3.3	
TPP-1295	3.87E-09	1x345678x	2.2	21.8	2.8	20.7	5.2	35.3	5.0	
TPP-1298	2.87E-09	-x3-5678x	1.4	10.3	1.6	100.0	2.9	9.6	2.8	
TPP-1333	2.60E-09	-x3-5678x	1.4	12.8	2.0	100.0	3.9	21.0	3.7	
TPP-1334	3.09E-09	-x3-5678x	1.1	9.2	1.6	100.0	3.1	15.9	2.6	

[0774]

- [0775] 실시예 3.8: 선택된 TCER(등록상표) 슬롯 IV 후보에 대한 안전성 평가
- [0776] TCER(등록상표) 분자 TPP-1294, TPP-1295, TPP-1298, TPP-1333 및 TPP-1334의 안전성 프로파일(표 18 및 20 내지 23)은 성상교세포, GABA영향(GABAergic) 뉴런 및 심근세포(유도된 다분화능 줄기세포에서 유래; 각각 iHA, iHN 및 iHCM)뿐만 아니라 폐섬유아세포(HPF: pulmonary fibroblast), 심장 미세혈관 내피세포(HCMEC: cardiac microvascular endothelial cell), 피부 미세혈관 내피세포(HDMEC: dermal microvascular endothelial cell), 대동맥 내피세포(HAoEC: aortic endothelial cell), 관상동맥 평활근 세포(HCASC: coronary artery smooth muscle cell), 신장 피질 상피세포(HRCEpC: renal cortical epithelial cell) 및 기관 평활근 세포(HTSMC: tracheal smooth muscle cell)를 이용한 사멸 실험에서 평가되었다. 또한, 가교 분자 TPP-891은 이전 슬롯으로부터의 다른 분자 TPP-214 및 TPP-669와 함께 테스트되었다. 도 12 및 13은 위의 정상 세포 유형(모두 HLA-A*02를 발현함)과 건강한 HLA-A*02+ 공여자로부터의 PBMC 효과기 세포를 1:10(표적 세포:효과기 세포)의 비율로 증가하는 TCER(등록상표) 농도의 존재하에 공동 배양한 결과를 보여준다. 세포를 각각의 정상 조직 세포 배지와 T 세포 배지의 1:1 혼합물에서 또는 T 세포 배지 단독(LDH-AM)에서 공동 배양하였다. 48시간의 공동 배양 후, 상청액을 수집하고 LDH-Glo(등록상표) 키트(프로메가)를 사용하여 LDH 방출을 측정하여 TCER(등록상표) 유도된 정상 조직 세포 용해를 평가하였다. 안전성 창을 결정하기 위해, TCER(등록상표) 분자를 정상 조직 세포 배지와 T 세포 배지의 각각 1:1 혼합물에서 PRAME-004 양성 종양 세포주 Hs695T와 동일한 설정으로 공동 배양한 후 LDH 방출을 평가하였다.
- [0777] 도 12 및 13에 도시된 바와 같이, 10nM TCER(등록상표) 농도까지 테스트된 모든 분자에 대해 정상 조직 세포에 대한 세포독성이 관찰되지 않았다. 100nM의 농도에서 가교 및 기준 분자 TPP-891, TPP-669 및 TPP-214만이 배경보다 다소 증가된 세포독성 수준을 나타낸다. 유일한 예외는 100nM에서 예외적으로 세포독성이 높은 iPSC 유래 성상교세포에서의 TPP-1294이다. 테스트된 모든 TCER(등록상표) 분자에 대해 100pM에서 뚜렷한 용해를 나타내거나 일부 분자에 대해 심지어 10pM 농도에서 용해를 나타내는 Hs695T 종양 세포와 비교했을 때, 100nM 농도에서 정상 조직 세포 용해는 1,000배(TPP-1294) 또는 그 이상(TPP-1295, TPP-1298, TPP-1334 및 TPP-1335)의 안전성 창을 나타낸다.
- [0778] 실시예 4: 질량 분석법에 의한 1차 조직에서의 PRAME 펩타이드 검출
- [0779] 질량 분석법에 의한 HLA 리간드의 식별 및 상대적 정량화를 위해 충격 동결 조직 샘플의 HLA 분자를 정제하고 HLA-연결 펩타이드를 단리하였다. 단리된 펩타이드를 분리하고, 온라인 나노전기분무-이온화(nanoESI: nano-electrospray-ionization) 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LC-MS: liquid chromatography-mass spectrometry) 실험을 통해 서열을 식별하였다. 펩타이드가 원발성 종양의 HLA 분자의 리간드로 직접 식별되었기 때문에 이러한 결과는 원발성 암 조직에서 식별된 펩타이드의 자연적 처리 및 제시에 대한 직접적인 증거를 제공한다. 획득된 LC-MS 데이터는 이후 서열 식별, 스펙트럼 클러스터링(spectrum clustering), 이온 계산, 체류 시간 정렬, 전하 상태 디콘볼루션(deconvolution) 및 정규화에 대한 알고리즘을 조합하는 독점 라벨-프리 정량 데이터 분석 파이프라인을 사용하여 처리되고 정량화된다. 결과적인 표적 검출 빈도는 아래 표 19에 나타나 있다.
- [0780] [표 19]
- [0781] 종양 샘플에서의 펩타이드 검출 빈도(표적 검출 빈도는 +(>0%), ++(>10%), +++(>30%) 또는 ++++(>50%)로 표시된다).

본질	표적 검출 빈도
급성 골수성 백혈병 (AML: acute myeloid leukemia)	+
유방암 (BRCA: breast cancer)	++
담관세포 암종 (CCC: cholangiocellular carcinoma)	+
만성 림프구성 백혈병 (CLL: chronic lymphocytic leukemia)	+
결장직장 암종 (CRC: colorectal carcinoma)	+
담낭암 (GBC: gallbladder cancer)	++
교모세포종 (GBM: glioblastoma)	+
간세포 암종 (HCC: hepatocellular carcinoma)	+
두경부 편평세포 암종 (HNSCC: head and neck squamous cell carcinoma)	+
흑색종 (MEL: melanoma)	++++
비호지킨 림프종 (NHL: non-Hodgkin lymphoma)	+
미소세포 폐암 선암종(NSCLCadeno: non-small cell lung cancer adenocarcinoma)	+
NSCLCadeno 또는 NSCLCsquam에 명확하게 할당될 수 없는 NSCLC 샘플 (NSCLC기타)	++
편평세포 미소세포 폐암 (NSCLCsquam: squamous cell non-small cell lung cancer)	++
난소암 (OC: ovarian cancer)	+++
식도암 (OSCAR: esophageal cancer)	+
신장세포 암종 (RCC: renal cell carcinoma)	++
소세포 폐암(SCLC: small cell lung cancer)	++
방광 암종 (UBC: urinary bladder carcinoma)	+
자궁 및 자궁내막암 (UEC: uterine and endometrial cancer)	++++

[0782]

[0783]

항목

[0784]

1. 서열 번호 50의 아미노산 서열 SLLQHLIGL을 포함하거나 이로 이루어지고 주요 조직적합성 복합체(MHC) 단백질과 복합체를 이루는 PRAME 항원성 펩타이드에 특이적으로 결합하고,

[0785]

(a) 상보성 결정 영역(CDR) CDRa1, CDRa2 및 CDRa3을 포함하는 가변 도메인 V_A를 포함하는 제1 폴리펩타이드[여기서

[0786]

CDRa1은 아미노산 서열 VKEFQD(서열 번호 16), 또는 서열 번호 16과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0787]

CDRa3은 ALYNNLDMR(서열 번호 33) 또는 ALYNNYDMR(서열 번호 34)의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 33 또는 서열 번호 34와 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어짐], 및

[0788]

(b) CDRb1, CDRb2 및 CDRb3을 포함하는 가변 도메인 V_B를 포함하는 제2 폴리펩타이드[여기서

[0789]

CDRb1은 아미노산 서열 SGHNS(서열 번호 10) 또는 서열 번호 10과 1개 또는 2개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,

[0790]

CDRb3은 아미노산 서열 ASSX₁GX₂X₃DX₄QY(서열 번호 327)(여기서 X₁은 P, A 또는 T이고, X₂는 A 또는 S이며, X₃은 T 또는 I이고, X₄는 K 또는 A임), 또는 서열 번호 327과 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어짐]를 포함하는 항원 결합 단백질.

[0791]

2. 항목 1에 있어서,

[0792]

(a) CDRa2가 아미노산 서열 FGPYGKE(서열 번호 32), 또는 서열 번호 32와 1, 2 또는 3개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고/지거나,

[0793]

(b) CDRb2가 아미노산 서열 FQNTAV(서열 번호 36) 또는 서열 번호 36과 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산 돌연변이, 바람직하게는 아미노산 치환에 의해 상이한 CDRb2 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 항원 결합 단백질.

[0794]

3. 항목 1 또는 2에 있어서,

- [0795] - IMGT에 따른 CDRa1의 위치 27이 V이거나, L, I, M, F, A, T, N, Q, H, E, D 및 S로부터 선택된 아미노산, 특히 T, N, S 및 I로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0796] - IMGT에 따른 CDRa1의 위치 28이 K이거나, R, Q, H, N, A, V, S, G, L, I 및 T로부터 선택된 아미노산, 특히 R, A 및 S로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0797] - IMGT에 따른 CDRa1의 위치 38이 D이거나, E, N, Q, H, K 및 R로부터 선택된 아미노산, 특히 N으로 치환되고,
- [0798] - IMGT에 따른 CDRa2의 위치 64가 K이거나, R, Q, H, N, T, V, A, L, I, M 및 F로부터 선택된 아미노산, 특히 R, T 및 V로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0799] - IMGT에 따른 CDRa3의 위치 114가 L 또는 Y이거나, M, W, H, Q, A, I, K, R, V, D, E, F 및 N으로부터 선택된 아미노산, 특히 H, Q, A, I, K, R, V, D, E, F 및 N, 더욱 특히 H, Q, A 및 I로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0800] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 56이 F이거나, Y, M, L, W, H, V, I 및 A로부터 선택된 아미노산, 특히 Y, M 및 L로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0801] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 57이 Q이거나, N, R, D, E, Q, H, K 및 K로부터 선택된 아미노산, 특히 N으로 치환되지만, 단 위치 57의 아미노산은 위치 63의 아미노산이 T 또는 S인 경우 N이 아니고,
- [0802] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 58이 N이거나, Q, H, D, K, R, S 및 T로부터 선택된 아미노산, 특히 S로 치환되고,
- [0803] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 63이 T이거나, S, V, A, D, Q 및 E로부터 선택된 아미노산, 특히 S 및 E로부터 선택된 아미노산으로 치환되지만, 단 위치 63의 아미노산은 위치 57의 아미노산이 N인 경우 T 또는 S가 아니고,
- [0804] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 64가 A이거나, V, L, I, S, G 및 T로부터 선택된 아미노산, 특히 T로 치환되고,
- [0805] - IMGT에 따른 CDRb2의 위치 65가 V이거나, L, I, M, A, T, F 및 S로부터 선택된 아미노산, 특히 I, L 및 T로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0806] - IMGT에 따른 CDRb3의 위치 108이 P, A 또는 T이거나, V, L, I, S, G, R, K, N 및 Q로부터 선택된 아미노산, 특히 R 및 S로부터 선택된 아미노산에 의해 치환되지만, 단 위치 108의 아미노산은 위치 110의 아미노산이 T 또는 S인 경우 N이 아니고,
- [0807] - IMGT에 따른 CDRb3의 위치 110이 A 또는 S이거나, V, L, I, G, T 및 C로부터 선택된 아미노산, 특히 T로 치환되지만, 단 위치 110의 아미노산은 위치 108의 아미노산이 N인 경우 T 또는 S가 아니거나,
- [0808] - IMGT에 따른 CDRb3의 위치 113이 T 또는 I이거나, V, L, 및 G로부터 선택된 아미노산으로 치환되고,
- [0809] - IMGT에 따른 CDRb3의 위치 115가 T, K 또는 A이거나, G, L, I, V, R, Q, N, Y, H, E 및 F로부터 선택된 아미노산, 특히 L, I, V, R, Q, N, Y, H, E 및 F로부터 선택된 아미노산, 더욱 특히 L, I, V 및 R로부터 선택된 아미노산으로 치환되는 항원 결합 단백질.
- [0810] 4. 항목 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서,
- [0811] 상기 항원 결합 단백질이 MHC 단백질, 특히 HLA 단백질, 더욱 특히 HLA-A, 더욱 특히 HLA-A*02와 복합체를 이루는 서열 번호 50의 아미노산 서열에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질.
- [0812] 5. 항목 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서,
- [0813] 상기 항원 결합 단백질이 서열 번호 50의 위치 3, 5, 6, 7 및 8, 특히 3, 5 및 7로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3, 4 또는 5개의 아미노산 위치를 포함하거나 이로 이루어진 기능성 에피토프, 바람직하게는 서열 번호 50의 아미노산 위치 3, 5 및 7, 또는 3, 5, 6 및 7, 또는 3, 5, 7 및 8, 또는 3, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 (바람직하게는 서열 번호 50의 아미노산 위치 1 및 4는 아님) 기능성 에피토프에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질.
- [0814] 6. 항목 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서,
- [0815] 상기 항원 결합 단백질이 서열 번호 50의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 6 또는 7개의 아미노산 위치를 포함하거나 이로 이루어진 기능성 에피토프에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단

백질.

- [0816] 7. 항목 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서,
- [0817] 상기 항원 결합 단백질이 상기 PRAME 항원성 펩타이드와 MHC 단백질, 특히 HLA 단백질, 보다 특히 HLA-A, 더욱 더 특히 HLA-A*02의 복합체에 $\leq 100\text{nM}$, $\leq 50\text{nM}$, $\leq 10\text{nM}$, 바람직하게는 $\leq 5\text{nM}$ 의 K_D 로 결합하는 항원 결합 단백질.
- [0818] 8. 항목 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서,
- [0819] 상기 항원 결합 단백질이 MHC 단백질과 복합체를 이루는 TMED9-001(서열 번호 51), CAT-001(서열 번호 52), DDX60L-001(서열 번호 53), LRRC70-001(서열 번호 54), PTPLB-001(서열 번호 55), HDAC5-001(서열 번호 56), VPS13B-002(서열 번호 57), ZNF318-001(서열 번호 58), CCDC51-001(서열 번호 59), IFT17-003(서열 번호 60), DIAPH1-004(서열 번호 62), FADS2-001(서열 번호 63), FRYL-003(서열 번호 64), GIMAP8-001(서열 번호 65), HSF1-001(서열 번호 66), KNT-001(서열 번호 67), MAU-001(서열 번호 68), MCM4-001(서열 번호 69), MPPE1-001(서열 번호 71), MYO1B-002(서열 번호 72), PRR12-001(서열 번호 73), PTRF-003(서열 번호 74), RASGRP1-001(서열 번호 75), SMARCD1-001(서열 번호 76), TGM2-001(서열 번호 77), VAV1-001(서열 번호 78), VIM-009(서열 번호 317), FARSA-001(서열 번호 306), ALOX15B-003(서열 번호 304), FAM114A2-002(서열 번호 305), GPR56-002(서열 번호 307), IGHD-002(서열 번호 308), NOMAP-3-0972(서열 번호 309), NOMAP-3-1265(서열 번호 310), NOMAP-3-1408(서열 번호 311), NOMAP-3-1587(서열 번호 312), NOMAP-3-1768(서열 번호 313), NOMAP-5-0765(서열 번호 314), PDCD10-004(서열 번호 315), TSN-001(서열 번호 316), ARMC9-002(서열 번호 187), CLI-001(서열 번호 188), COPG1-001(서열 번호 190), COPS7A-001(서열 번호 192), EIF-009(서열 번호 194), EXT2-006(서열 번호 196), LMNA-001(서열 번호 198), PKM-005(서열 번호 200), PSMB3-002(서열 번호 202), RPL-007(서열 번호 204), SPATS2L-003(서열 번호 206), SYNE1-002(서열 번호 208), TGM2-002(서열 번호 210) 및 TPR-004(서열 번호 212)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 20개의 또는 모든 유사 펩타이드에 유의하게 결합하지 않고, 바람직하게는 MHC 단백질과 복합체를 이루는 IFT17-003(서열 번호 60)에 유의하게 결합하지 않는 항원 결합 단백질.
- [0820] 9. 항목 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서,
- [0821] 항원 결합 단백질이 다중특이적이고, 예를 들어 사중특이적, 삼중특이적, 이중특이적이고, 바람직하게는 이중특이적이고, 특히 상기 항원 결합 단백질이 이중특이적 TCR, 이중특이적 항체 또는 이중특이적 TCR-항체 분자인 항원 결합 단백질.
- [0822] 10. 항목 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서,
- [0823] 제1 및 제2 폴리펩타이드가 단일 폴리펩타이드 사슬 또는 2개의 폴리펩타이드 사슬에 포함되고, 바람직하게는 V_A 가 제1 폴리펩타이드 사슬에 포함되고 V_B 가 제2 폴리펩타이드 사슬에 포함되는 항원 결합 단백질.
- [0824] 11. 항목 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,
- [0825] V_A 가 FR1-a, FR2-a, FR3-a 및 FR4-a로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 골격구조 영역, 바람직하게는 모든 골격구조 영역을 추가로 포함하고, 여기서
- [0826] - FR1-a가 서열 번호 345 또는 서열 번호 346의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 345와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 20에서 K 또는 N, 더욱 바람직하게는 K를 및/또는 위치 2에서 L 또는 M, 더욱 바람직하게는 L을 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0827] - FR2-a가 서열 번호 347 또는 서열 번호 348의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 347과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 39에서 L, I 또는 M, 더욱 바람직하게는 L 또는 I를, 위치 47에서 A 또는 D, 더욱 바람직하게는 A를, 위치 44에서 K 또는 W, 바람직하게는 K를, 위치 52에서 F 또는 A, 바람직하게는 F를, 및/또는 위치 55에서 Y 또는 V, 바람직하게는 Y를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0828] - FR3-a가 서열 번호 349의 아미노산 서열 또는 서열 번호 349와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 92에서 T 또는 K, 더욱 바람직하게는 T를, 및/또는 위치 93에서 D 또는 G, 바람직하게는 D를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- [0829] - FR4-a가 서열 번호 350의 아미노산 서열 또는 서열 번호 350과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0830] V_B 가 FR1-b, FR2-b, FR3-b 및 FR4-b로 이루어진 균으로부터 선택되는 하나 이상의 골격구조 영역, 바람직하게는 모든 골격구조 영역을 추가로 포함하며, 여기서
- [0831] - FR1-b가 서열 번호 351 또는 서열 번호 352의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 351과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 10에서 H 또는 N, 더욱 바람직하게는 H를, 위치 11에서 E, L 또는 K, 바람직하게는 E를, 및/또는 위치 22에서 R 또는 H를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0832] - FR2-b가 서열 번호 353의 아미노산 서열 또는 서열 번호 353과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 43에서 R 또는 K, 더욱 바람직하게는 R을, 위치 44에서 E 또는 Q, 바람직하게는 E를, 위치 46에서 M 또는 P, 더욱 바람직하게는 P를, 및/또는 위치 48에서 R 또는 Q, 더욱 바람직하게는 Q를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0833] - FR3-b가 서열 번호 354 또는 서열 번호 355의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 354와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 위치 84에서 D, A, E, R, K, Q, N 또는 S, 더욱 바람직하게는 D, A, E, Q, N 또는 S, 더욱 바람직하게는 D 또는 A, 더욱 더 바람직하게는 D를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0834] - FR4-b가 서열 번호 356의 아미노산 서열 또는 서열 번호 356과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 항원 결합 단백질.
- [0835] 12. 항목 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서,
- [0836] - V_A 가 서열 번호 132의 아미노산 서열 또는 서열 번호 132와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 서열 번호 16의 CDRa1, 서열 번호 32의 CDRa2 및 서열 번호 33, 서열 번호 34, 또는 서열 번호 9의 CDRa3, 및 추가로 위치 20에서 K 또는 N, 바람직하게는 K를, 위치 39에서 L, M 또는 I, 바람직하게는 L 또는 I를, 위치 44에서 K 또는 W, 바람직하게는 K를, 위치 52에서, F 또는 A, 바람직하게는 F를, 위치 55에서 Y 또는 V, 바람직하게는 Y를, 위치 92에서 T 또는 K, 바람직하게는 T를, 및/또는 위치 93에서 D 또는 G, 바람직하게는 D를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0837] - V_B 가 서열 번호 134의 아미노산 서열 또는 서열 번호 134와 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한, 바람직하게는 서열 번호 10의 CDRb1, 서열 번호 36의 CDRb2, 및 서열 번호 48, 서열 번호 49, 서열 번호 47, 서열 번호 281, 서열 번호 292, 서열 번호 294, 서열 번호 297, 서열 번호 298, 서열 번호 301 또는 서열 번호 283의 CDRb3, 및 추가로 위치 11에서 E, L 또는 K, 바람직하게는 E를, 위치 22에서 R 또는 H를, 위치 44에서 E 또는 Q, 바람직하게는 E를, 위치 46에서 P 또는 M, 바람직하게는 P를, 위치 48에서 Q 또는 R, 바람직하게는 Q를, 및/또는 위치 84에서 D, A, E, Q, N 또는 S, 바람직하게는 D 또는 A를 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 항원 결합 단백질.
- [0838] 13. 항목 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서,
- [0839] - V_A 가 서열 번호 132, 서열 번호 129, 서열 번호 137 또는 서열 번호 142의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고,
- [0840] - V_B 가 서열 번호 134, 서열 번호 130, 서열 번호 135, 서열 번호 136, 서열 번호 138, 서열 번호 139, 서열 번호 140, 서열 번호 141, 서열 번호 144, 서열 번호 145, 서열 번호 146, 서열 번호 147 또는 서열 번호 148의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 항원 결합 단백질.
- [0841] 14. 항목 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서,
- [0842] (i) 하나 이상의 추가 항원 결합 부위;
- [0843] (ii) 선택적으로 세포질 신호전달 영역을 포함하는 막관통 영역;
- [0844] (iii) 진단제;
- [0845] (iv) 치료제; 및

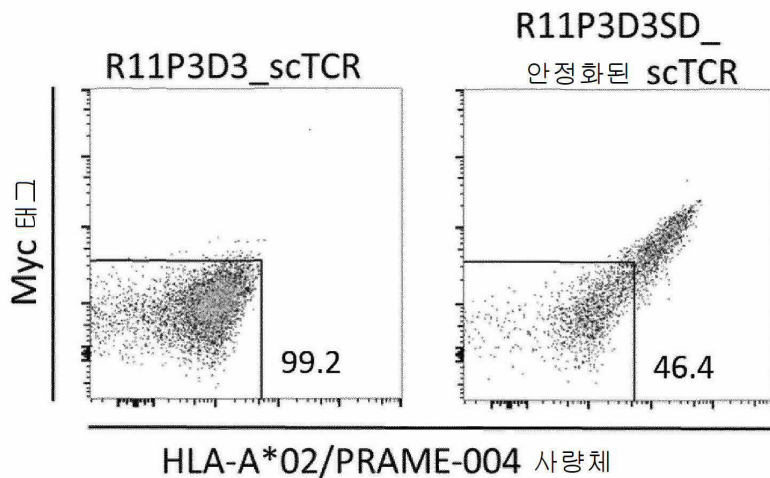
- [0846] (v) PK 변형 작용부분중 하나 이상을 추가로 포함하는 항원 결합 단백질.
- [0847] 15. 항목 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서,
- [0848] 항체 경쇄 가변 도메인(V_L) 및 항체 중쇄 가변 도메인(V_H)을 추가로 포함하는 항원 결합 단백질.
- [0849] 16. 항목 15에 있어서,
- [0850] V_L 및 V_H 가 CD2, CD3, 특히 CD3 γ , CD3 δ 및/또는 CD3 ϵ , CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD90, CD94, CD95, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, Fc ϵ RI, TCR α/β 및 TCR γ/δ , HLA-DR 및 4-1BB, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하고/하거나, 효과기 세포, 특히 T 세포 또는 자연 살해 세포(NK 세포)에 결합하는 항원 결합 단백질.
- [0851] 17. 항목 15 또는 16에 있어서,
- [0852] 항원 결합 단백질이 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하고, 여기서
- [0853] 제1 폴리펩타이드 사슬이 하기 화학식 Ia로 표시되고:
- [0854] [화학식 Ia]
- [0855] $V_1-L_1-D_1-L_2-V_2-L_3-D_2$
- [0856] 제2 폴리펩타이드 사슬이 하기 화학식 IIa로 표시되며:
- [0857] [화학식 IIa]
- [0858] $V_3-L_4-D_3-L_5-V_4-L_6-D_4$
- [0859] 여기서
- [0860] - V_1 , V_2 , V_3 및 V_4 는 가변 도메인이고, 여기서 V_1 내지 V_4 중 하나는 V_A 이고, 하나는 V_B 이며, 하나는 V_L 이고, 하나는 V_H 이며;
- [0861] - D_1 , D_2 , D_3 및 D_4 는 이량체화 도메인이고 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 이때 D_1 과 D_3 , 및 D_2 와 D_4 는 서로 특이적으로 결합하고 D_1 과 D_3 , 또는 D_2 와 D_4 중 적어도 한 쌍이 존재하고;
- [0862] - L_1 , L_2 , L_3 , L_4 , L_5 및 L_6 은 링커이고, 여기서 L_1 및 L_4 는 존재하고 L_2 , L_3 , L_5 및 L_6 은 존재하거나 존재하지 않을 수 있는 항원 결합 단백질.
- [0863] 18. 항목 15 내지 17 중 어느 하나에 있어서,
- [0864] 항원 결합 단백질이 제1 및 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서
- [0865] 제1 폴리펩타이드 사슬은 하기 화학식 Ib로 표시되고,
- [0866] [화학식 Ib]
- [0867] $V_1-L_1-V_2-L_3-D_2$
- [0868] 제2 폴리펩타이드 사슬은 하기 화학식 IIb로 표시되고,
- [0869] [화학식 IIb]
- [0870] $V_3-L_4-V_4-L_6-D_4$
- [0871] 여기서
- [0872] - V_1 , V_2 , V_3 , V_4 는 가변 도메인이며, 바람직하게는 여기서 V_1 및 V_2 중 하나는 V_A 이고, V_3 및 V_4 중 하나는 V_B 이며, 나머지 두 가변 도메인중 하나는 V_L 이고 다른 하나는 V_H 이고;

- [0873] - D_2 및 D_4 는 이량체화 도메인, 바람직하게는 F_c -도메인이고;
- [0874] - L_1 , L_3 , L_4 및 L_6 은 링커이며, 이때 L_3 및 L_6 은 존재하거나 존재하지 않을 수 있는 항원 결합 단백질.
- [0875] 19. 항목 17 또는 18에 있어서,
- [0876] (1) V_1 은 V_H 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_L 이고;
- [0877] (2) V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_H 이고, V_3 은 V_L 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0878] (3) V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_L 이고, V_3 은 V_H 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0879] (4) V_1 은 V_L 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_H 이고;
- [0880] (5) V_1 은 V_H 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_L 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0881] (6) V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_H 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_L 이며;
- [0882] (7) V_1 은 V_L 이고, V_2 는 V_B 이고, V_3 은 V_H 이고, V_4 는 V_A 이고;
- [0883] (8) V_1 은 V_B 이고, V_2 는 V_L 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_H 이고;
- [0884] (9) V_1 은 V_H 이고, V_2 는 V_L 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_B 이고;
- [0885] (10) V_1 은 V_L 이고, V_2 는 V_H 이고, V_3 은 V_A 이고, V_4 는 V_B 이고;
- [0886] (11) V_1 은 V_H 이고, V_2 는 V_L 이고, V_3 은 V_B 이고, V_4 는 V_A 이거나; 또는
- [0887] (12) V_1 은 V_L 이고, V_2 는 V_H 이고, V_3 은 V_B 이고, V_4 는 V_A 인 항원 결합 단백질.
- [0888] 20. 항목 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서,
- [0889] - 서열 번호 100, 103, 105, 106, 111, 122, 126, 128, 151, 155, 156, 157, 158, 159, 166, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 183, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 285, 291, 295, 299 및 303으로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 폴리펩타이드 사슬, 및
- [0890] - 서열 번호 101, 102, 104, 107, 110, 119, 121, 131, 133, 143, 152, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 168, 170, 172, 174, 176, 182, 184, 185, 186, 216, 218, 220, 222, 224, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 282, 284, 296 및 300으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 항원 결합 단백질.
- [0891] 21. 항목 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서,
- [0892] V_A 가 TCR α - 또는 γ -사슬에 포함되고/되거나; V_B 가 TCR β -사슬 또는 δ -사슬에 포함되는 항원 결합 단백질.
- [0893] 22. 항목 1 내지 21 중 어느 하나의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 서열을 포함하는 단리된 핵산.
- [0894] 23. 항목 22의 핵산을 포함하는 벡터.
- [0895] 24. 항목 1 내지 21 중 어느 하나의 항원 결합 단백질, 항목 22의 핵산, 또는 항목 23의 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [0896] 25. 항목 24에 있어서,
- [0897] 숙주 세포가
- [0898] - 림프구, 바람직하게는 T 림프구 또는 T 림프구 전구 세포, 예를 들어 CD4 또는 CD8 양성 T 세포 또는
- [0899] - 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 효모 세포와 같은 재조합 발현을 위한 세포인 숙주 세포.
- [0900] 26. 항목 1 내지 21 중 어느 하나의 항원 결합 단백질, 항목 22의 핵산, 항목 23의 벡터, 또는 항목 24 또는 25의 숙주 세포 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

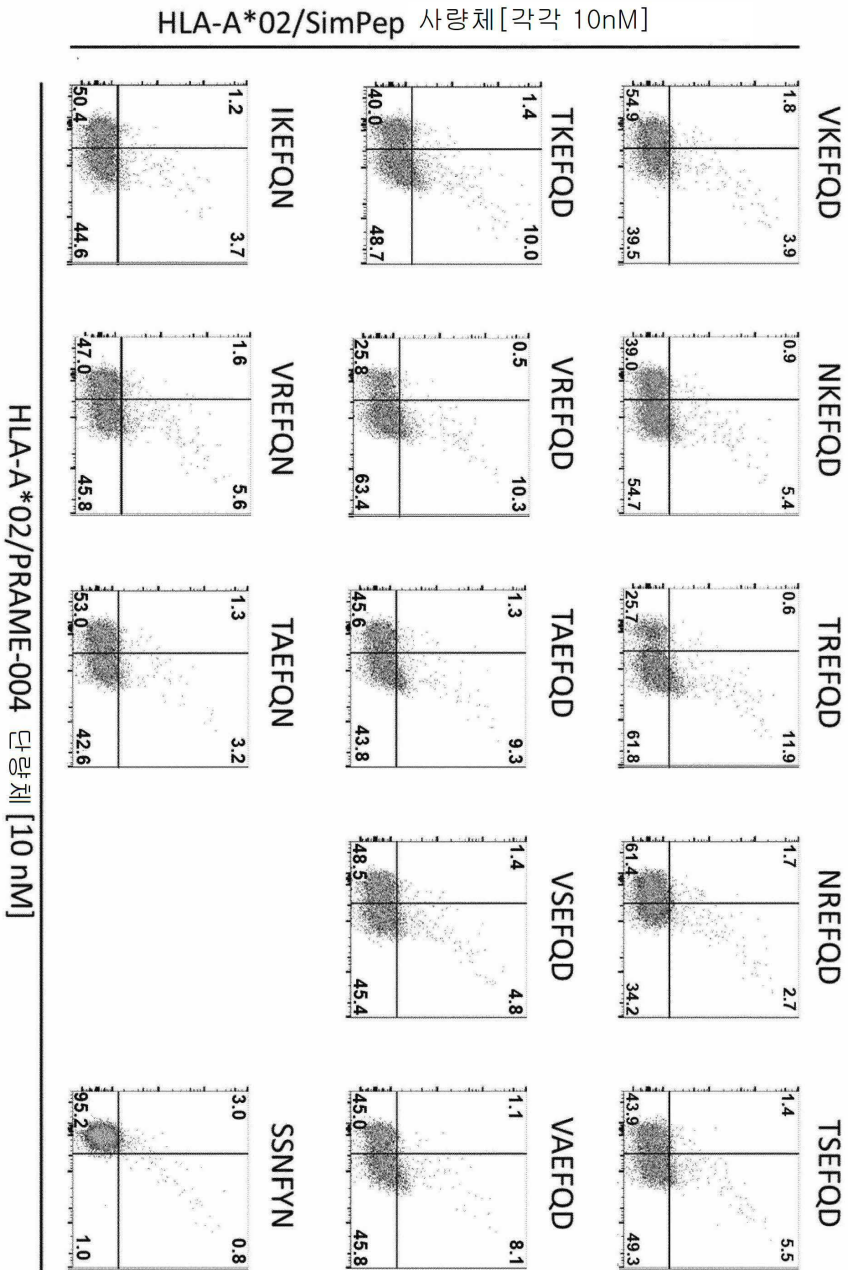
- [0901] 27. a. 숙주 세포를 제공하는 단계,
- [0902] b. 항목 1 내지 21 중 어느 하나의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 유전자 작제물을 제공하는 단계,
- [0903] c. 상기 유전자 작제물을 상기 숙주 세포에 도입하는 단계, 및
- [0904] d. 상기 숙주 세포에 의해 상기 유전자 작제물을 발현시키는 단계를 포함하는, 항목 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 항원 결합 단백질의 제조 방법.
- [0905] 28. 항목 27에 있어서,
- [0906] 숙주 세포로부터 항원 결합 단백질을 분리 및 정제하는 단계, 및 선택적으로 T 세포에서 항원 결합 단백질을 재구성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0907] 29. 의학 분야에 사용하기 위한 항목 1 내지 21 중 어느 하나의 항원 결합 단백질, 항목 22의 핵산, 항목 23의 벡터, 항목 24 또는 25의 숙주 세포, 또는 항목 26의 약학적 조성물.
- [0908] 29. 급성 골수성 백혈병, 유방암, 담관세포 암종, 담낭암, 교모세포종, 간세포 암종, 두경부 편평세포 암종, 흑색종, 무색소성 흑색종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암 선암종, 비소세포 폐암, 편평세포 비소세포 폐암, 난소암, 식도암, 신장세포 암종, 소세포 폐암, 방광 암종, 자궁 및 자궁내막암, 골육종, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장 암종 및 활막육종으로 이루어진 암의 군으로부터 선택되는 암과 같은 증식성 질환의 진단, 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 항목 1 내지 21 중 어느 하나의 항원 결합 단백질, 항목 22의 핵산 또는 항목 23의 벡터, 항목 24 또는 25의 숙주 세포 또는 항목 26의 약학적 조성물.

도면

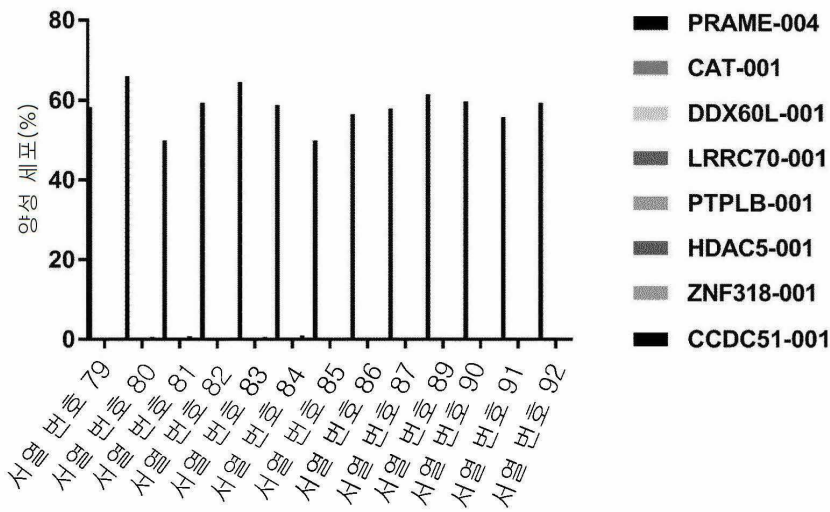
도면1



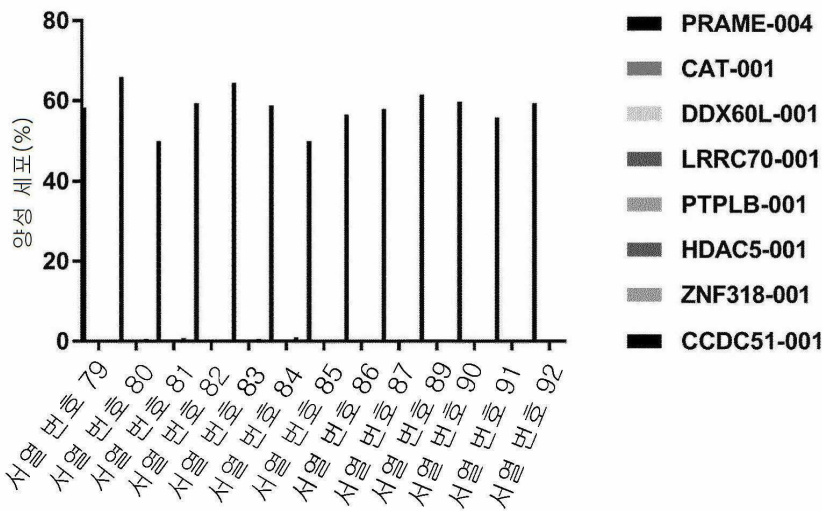
도면2



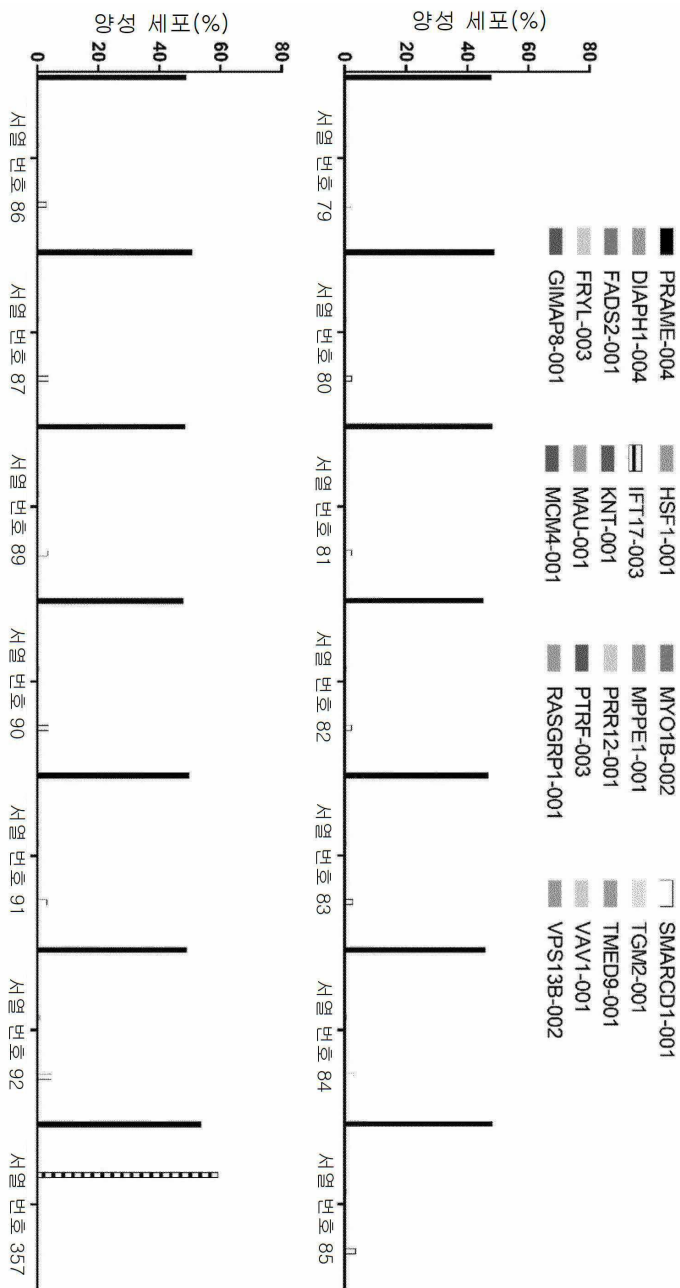
도면3a



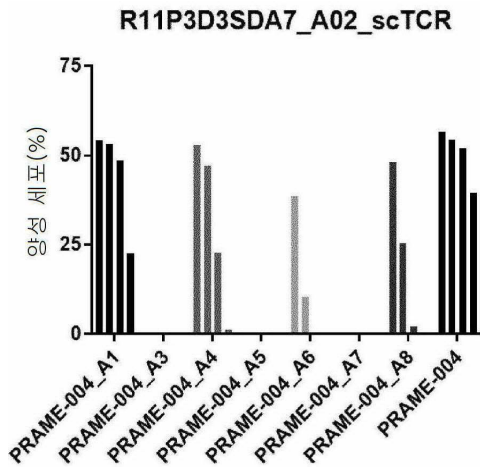
도면3b



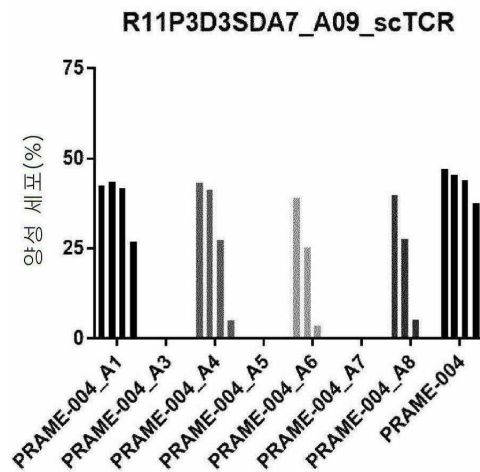
도면4



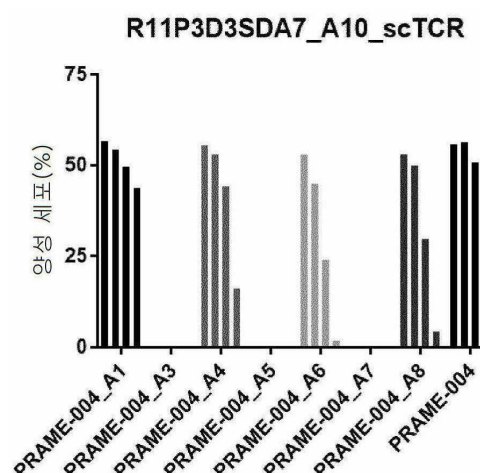
도면5a



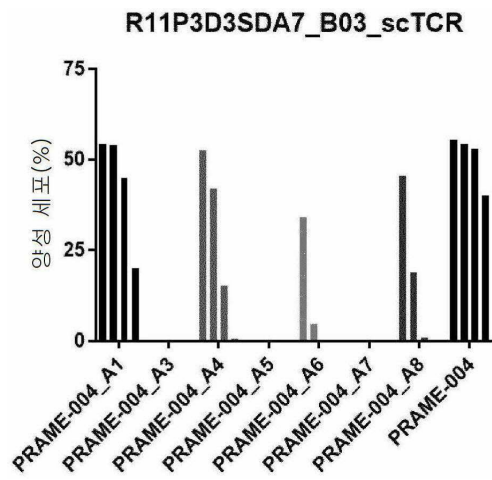
도면5b



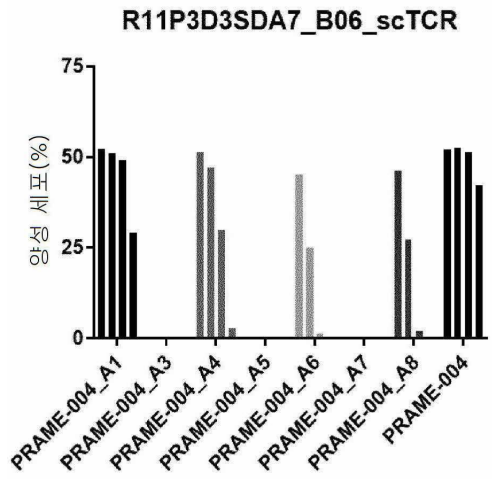
도면5c



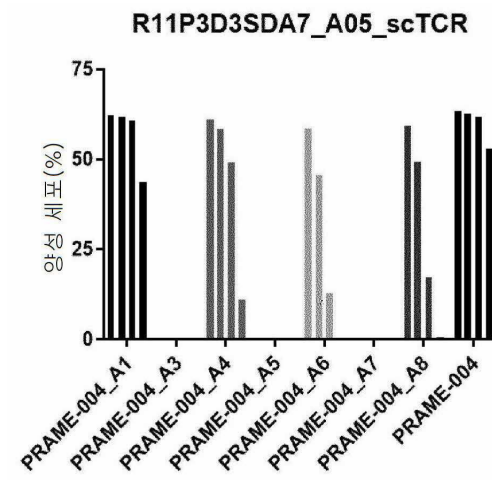
도면5d



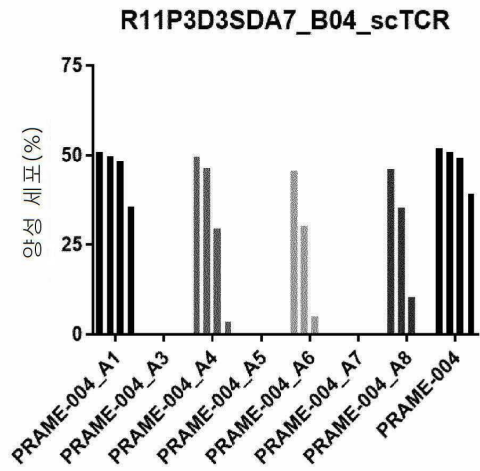
도면5e



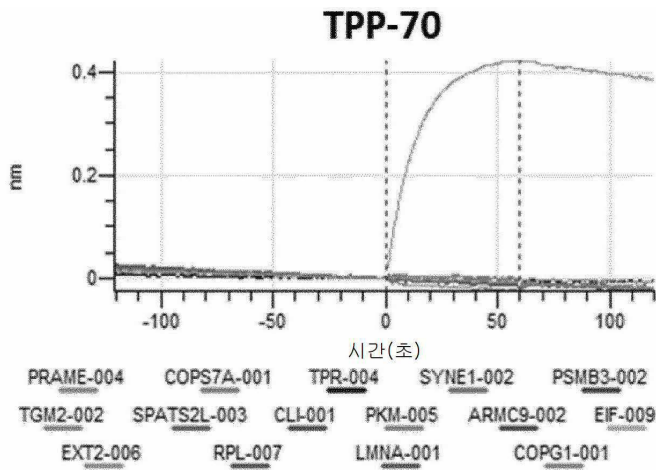
도면5f



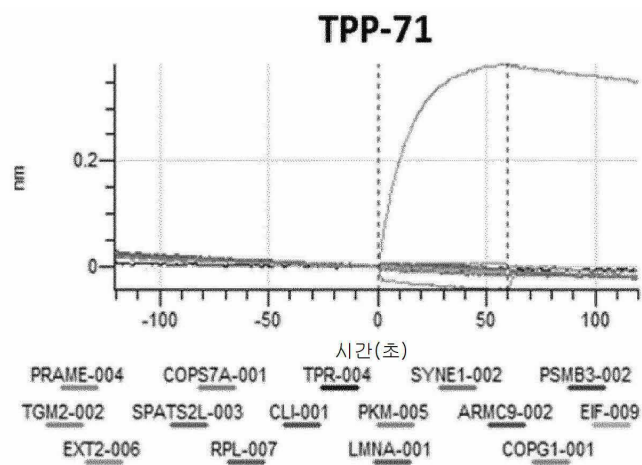
도면5g



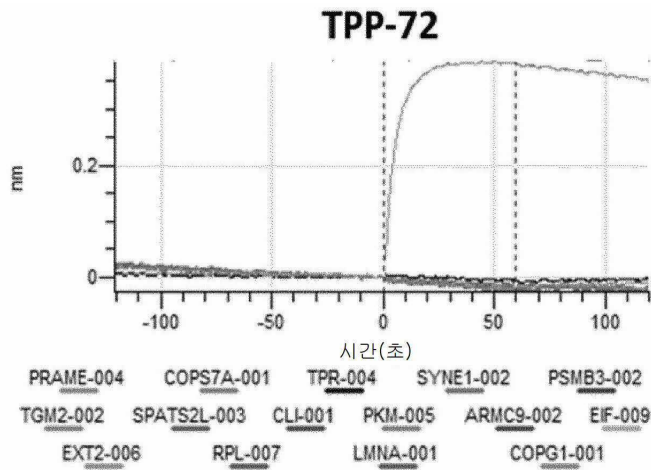
도면6a



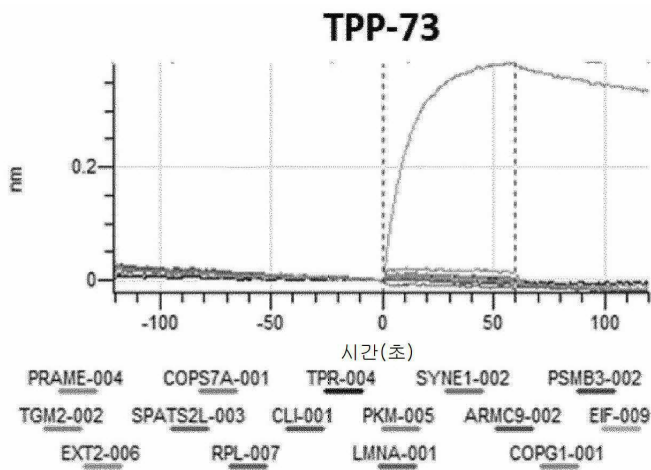
도면6b



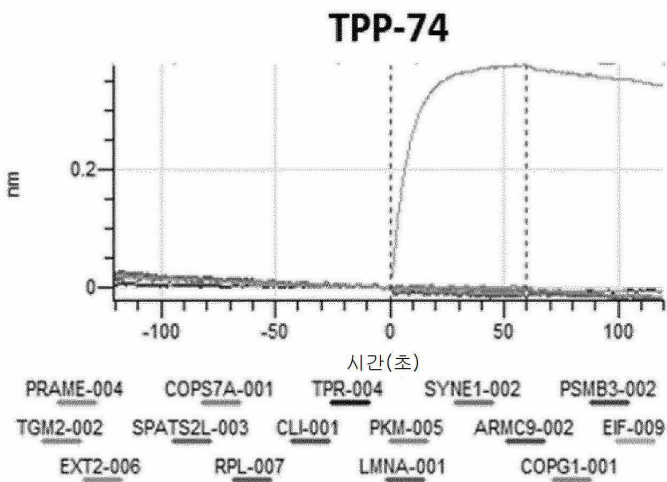
도면6c



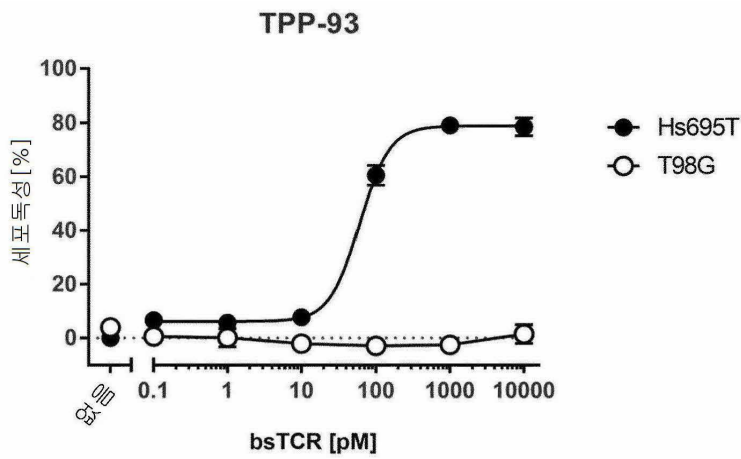
도면6d



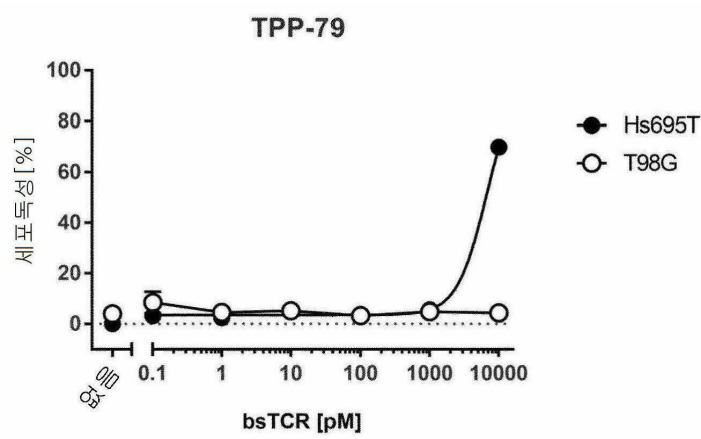
도면6e



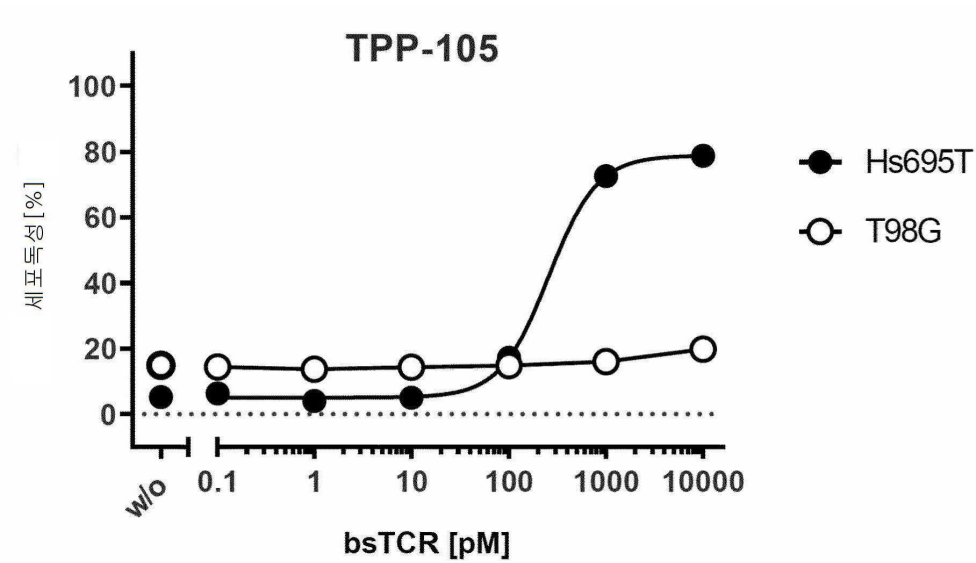
도면7a



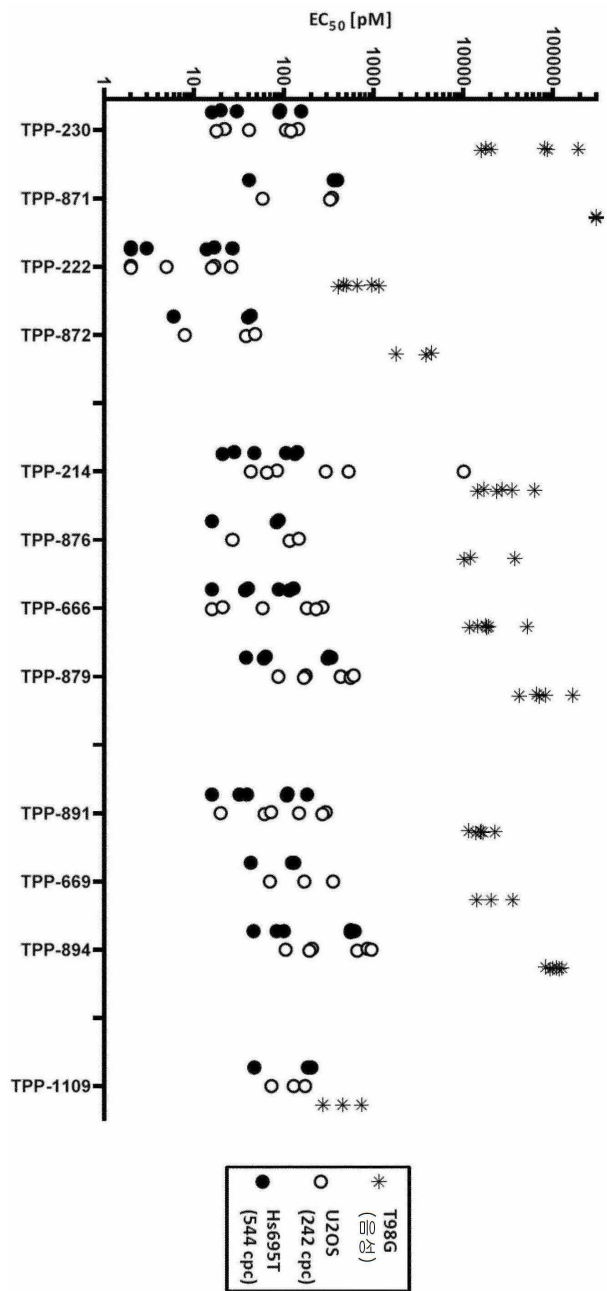
도면7b



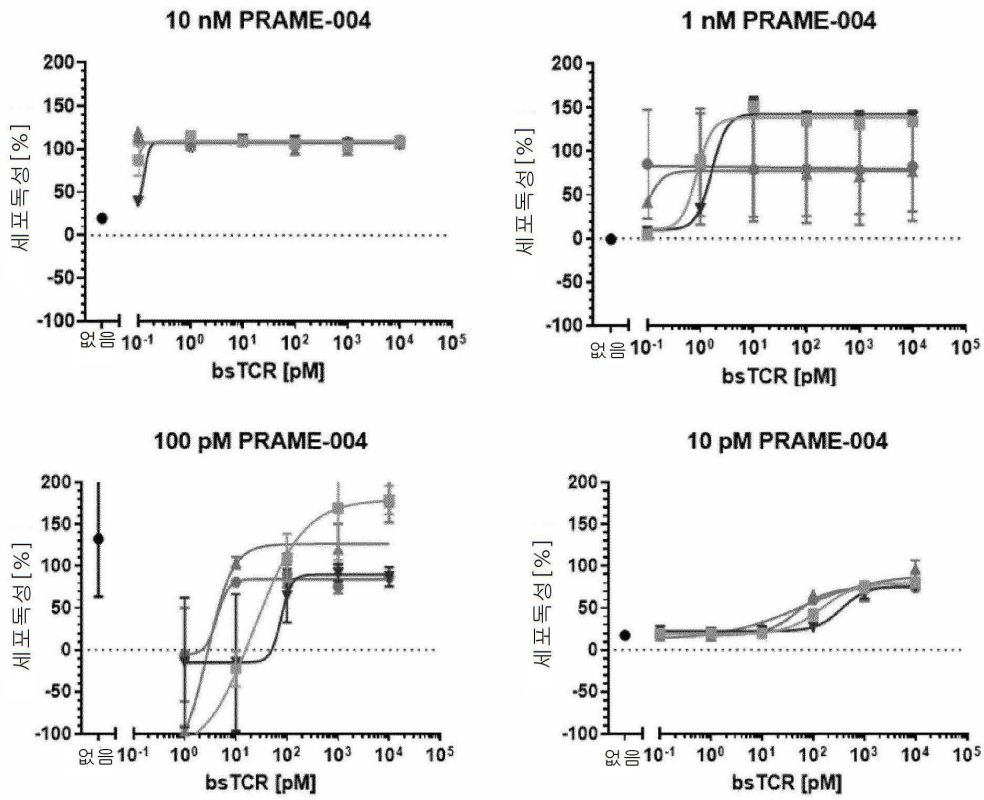
도면8



도면9

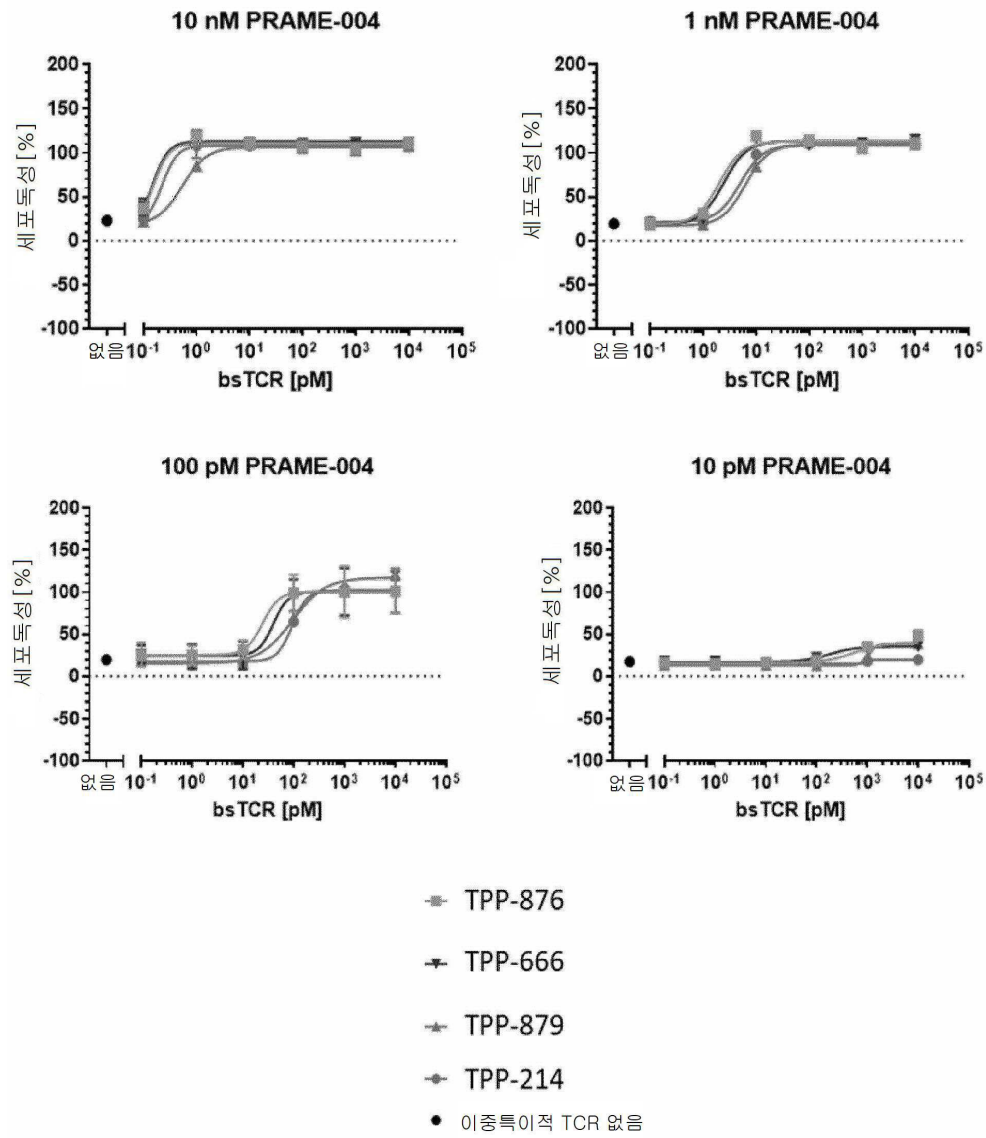


도면10a

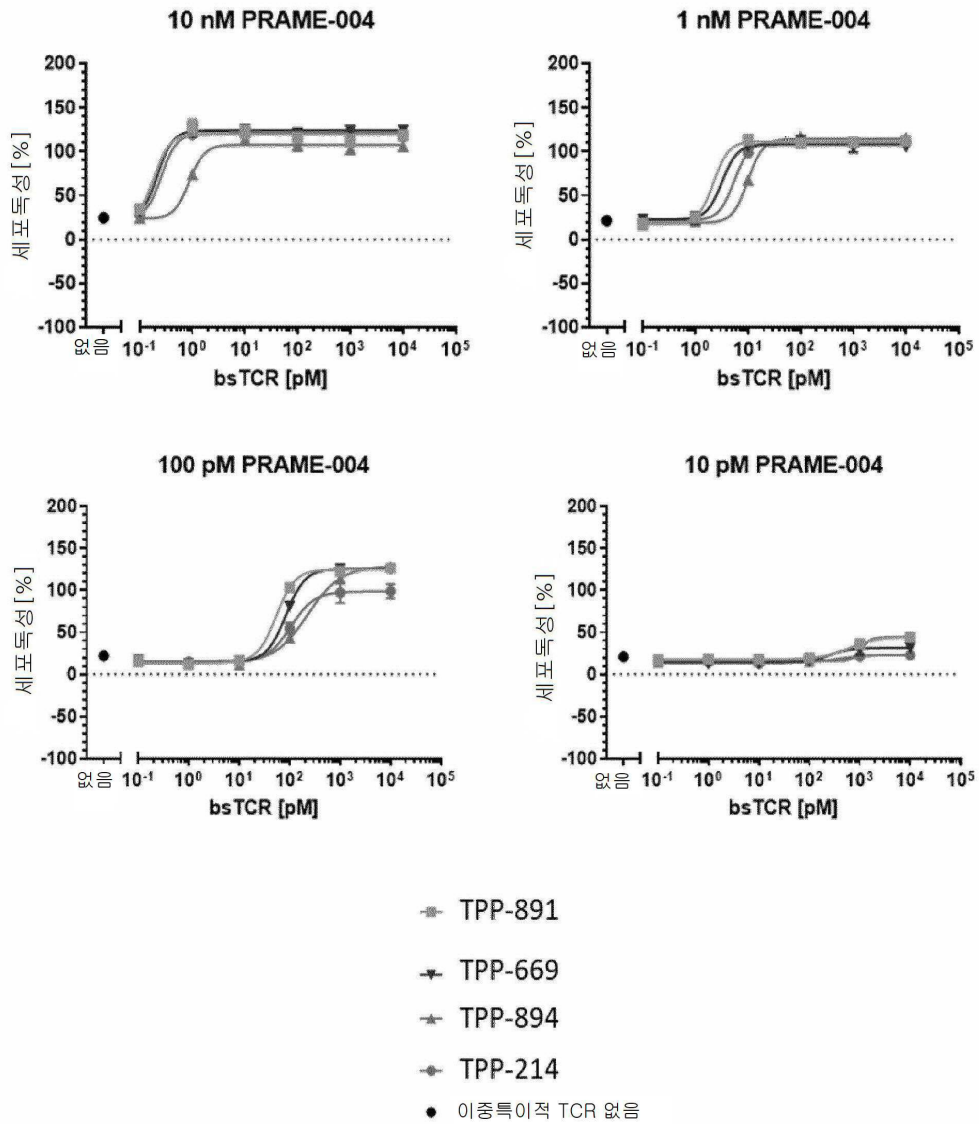


- TPP-230
- ▲ TPP-871
- ★ TPP-222
- ◆ TPP-872
- 이종특이적 TCR 없음

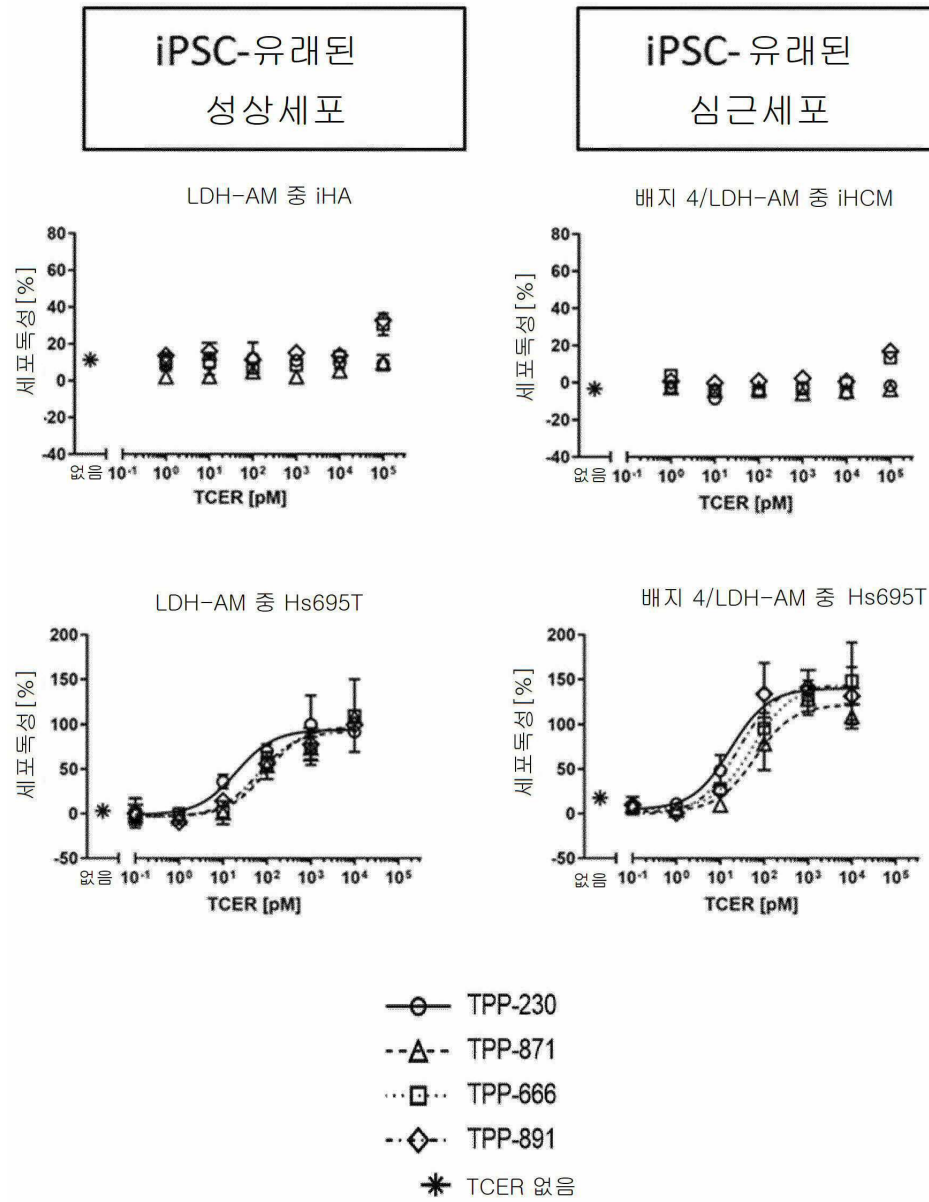
도면10b



도면10c



도면11a



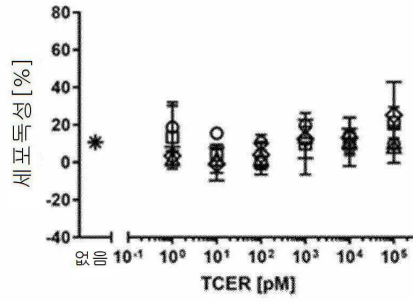
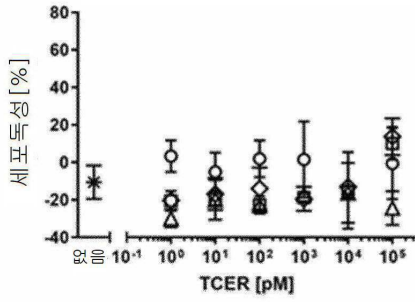
도면11b

대동맥
내피세포

중간엽
줄기세포

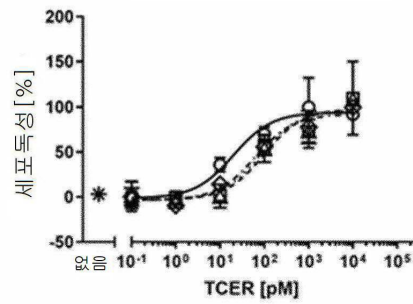
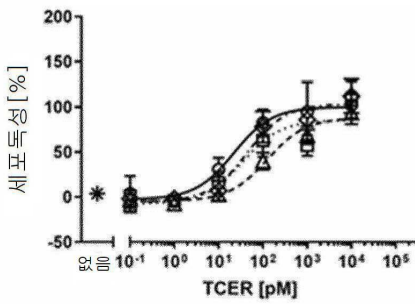
배지 10a/LDH-AM 중 HAoEC

LDH-AM 중 hMSC-BM



배지 10a/LDH-AM 중 Hs695T

LDH-AM 중 Hs695T



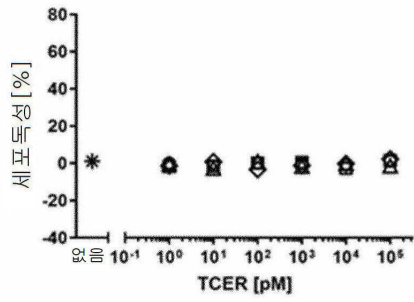
- TPP-230
- △-- TPP-871
- ... TPP-666
- ◇-· TPP-891
- * TCER 없음

도면11c

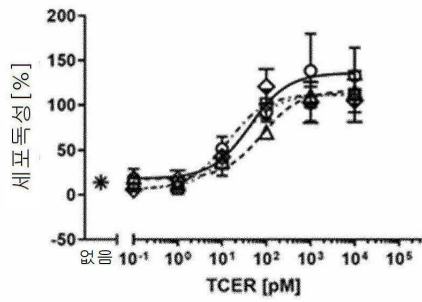
기관 평활근
세포

- TPP-230
- △ TPP-871
- TPP-666
- ◇ TPP-891
- * TCER 없음

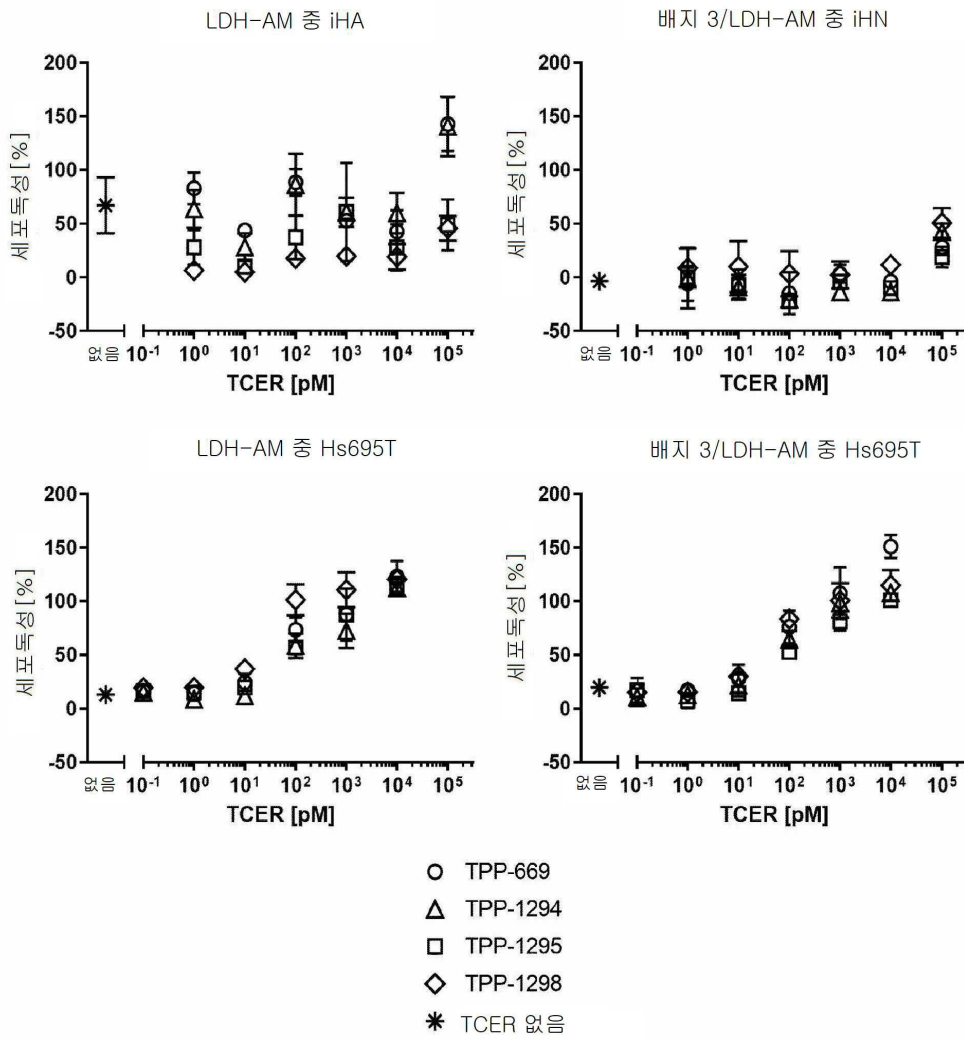
배지 13a/LDH-AM 중 HTSMC



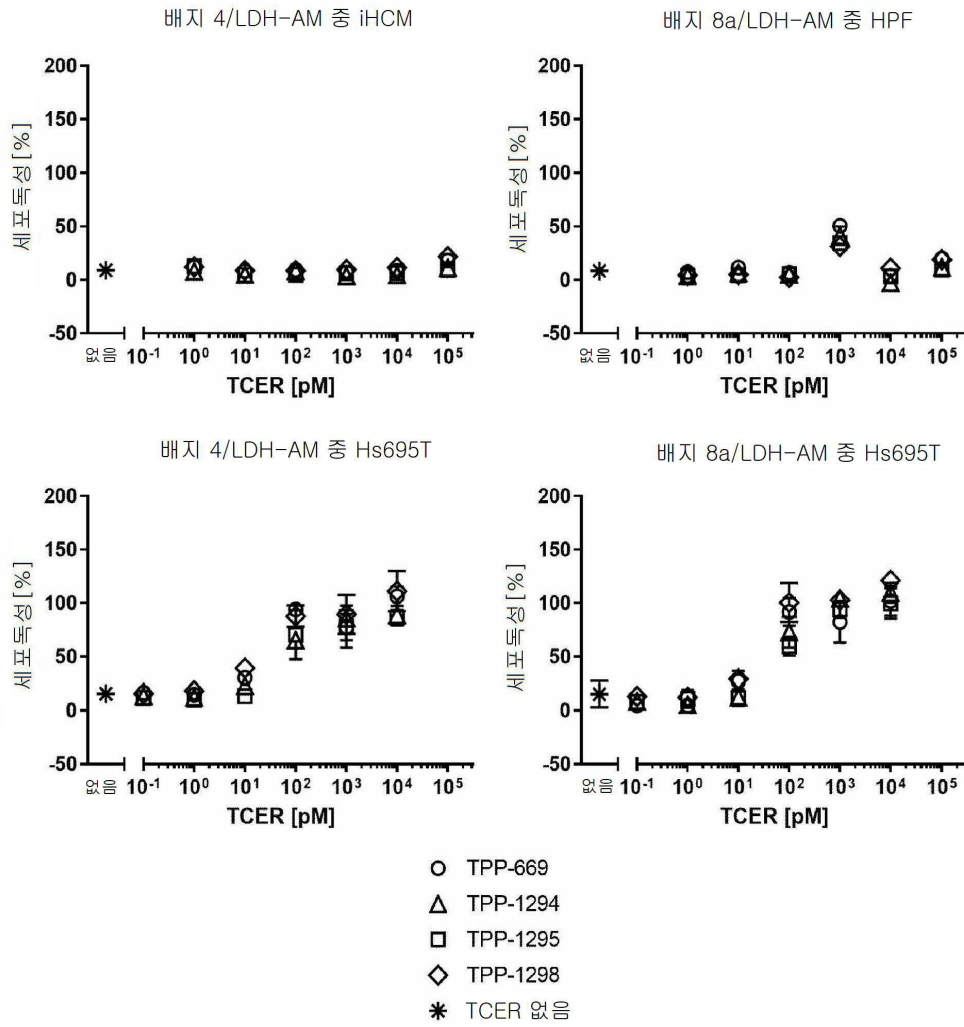
배지 13a/LDH-AM 중 Hs695T



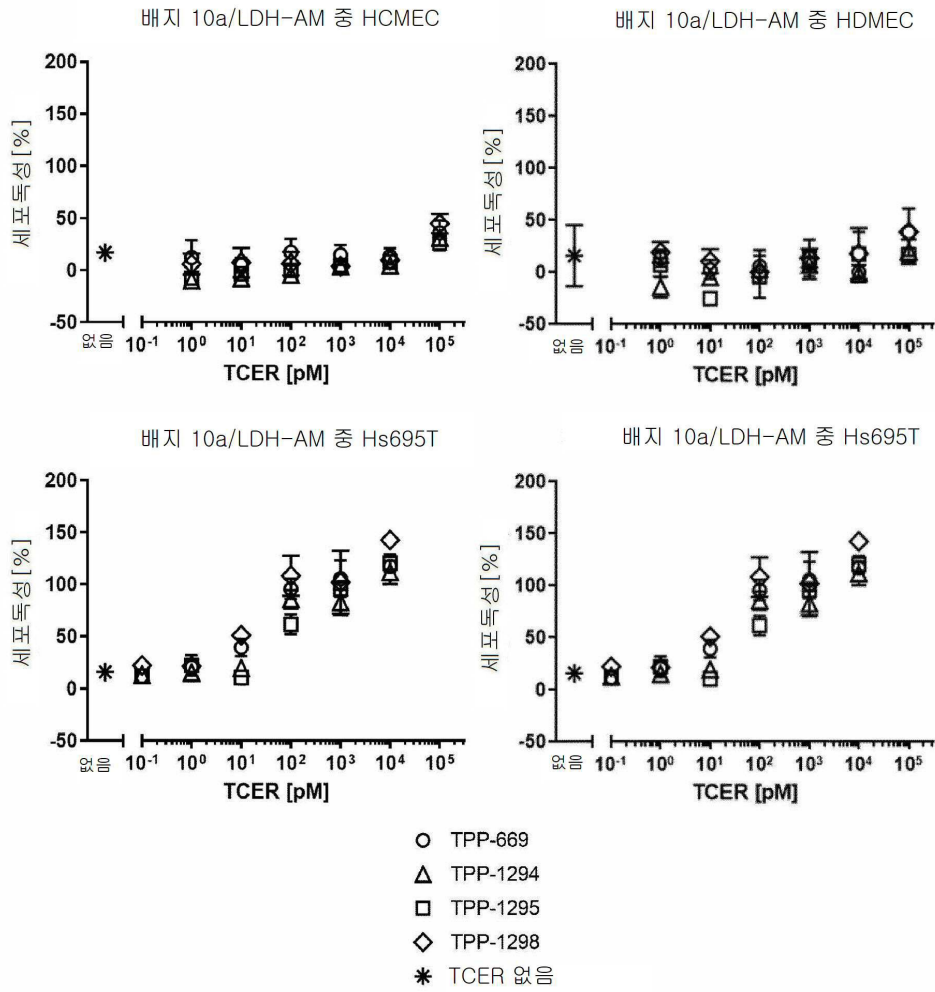
도면12a



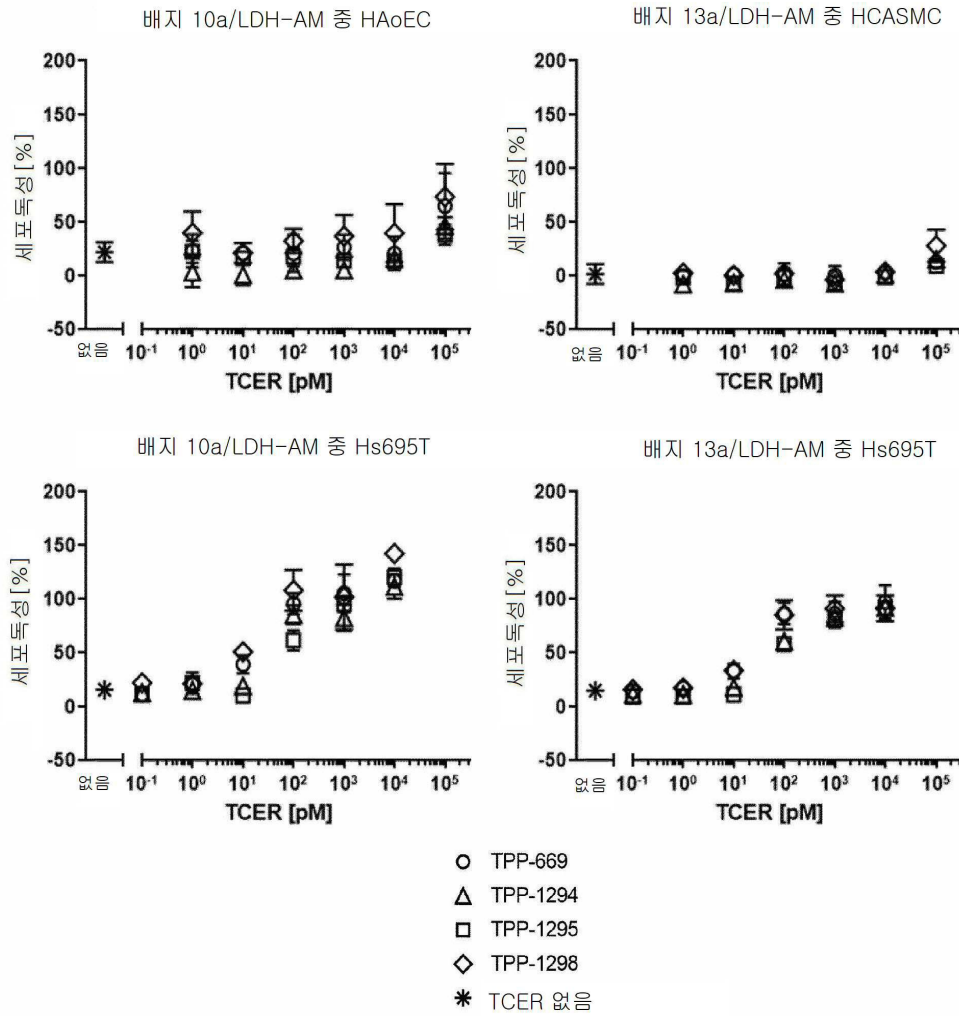
도면 12b



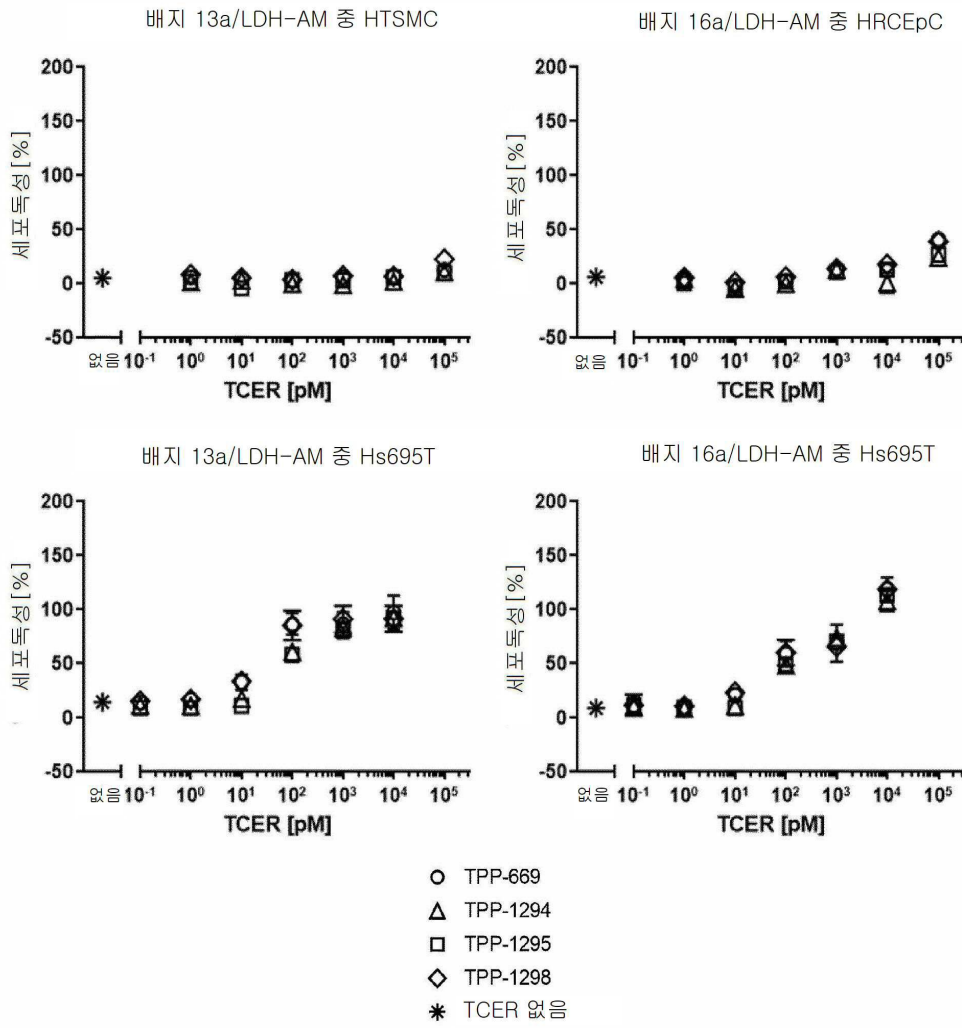
도면12c



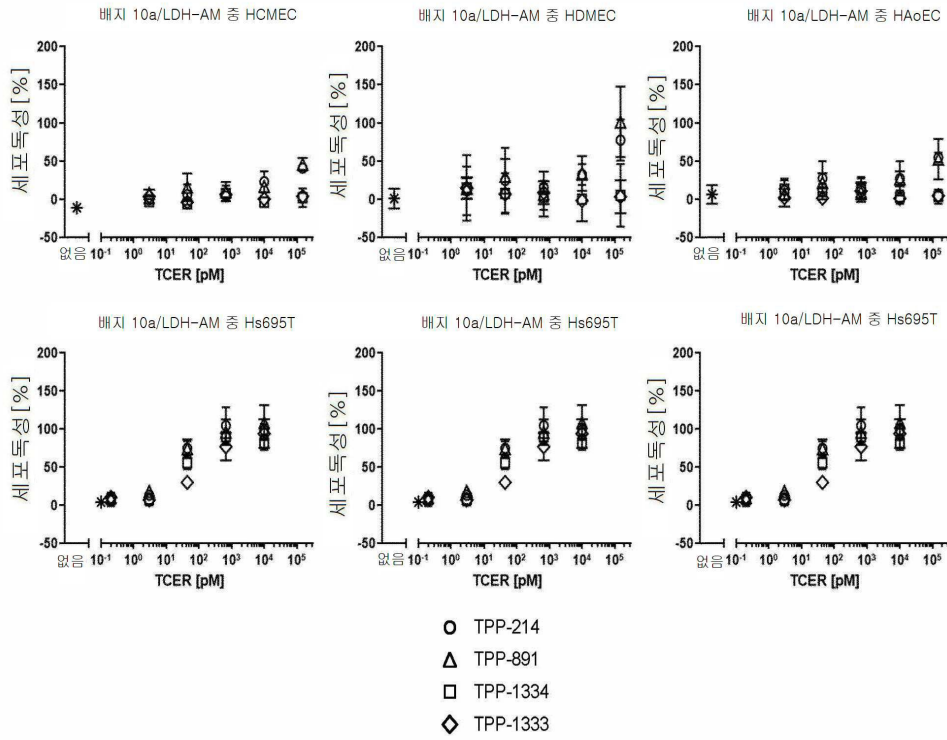
도면12d



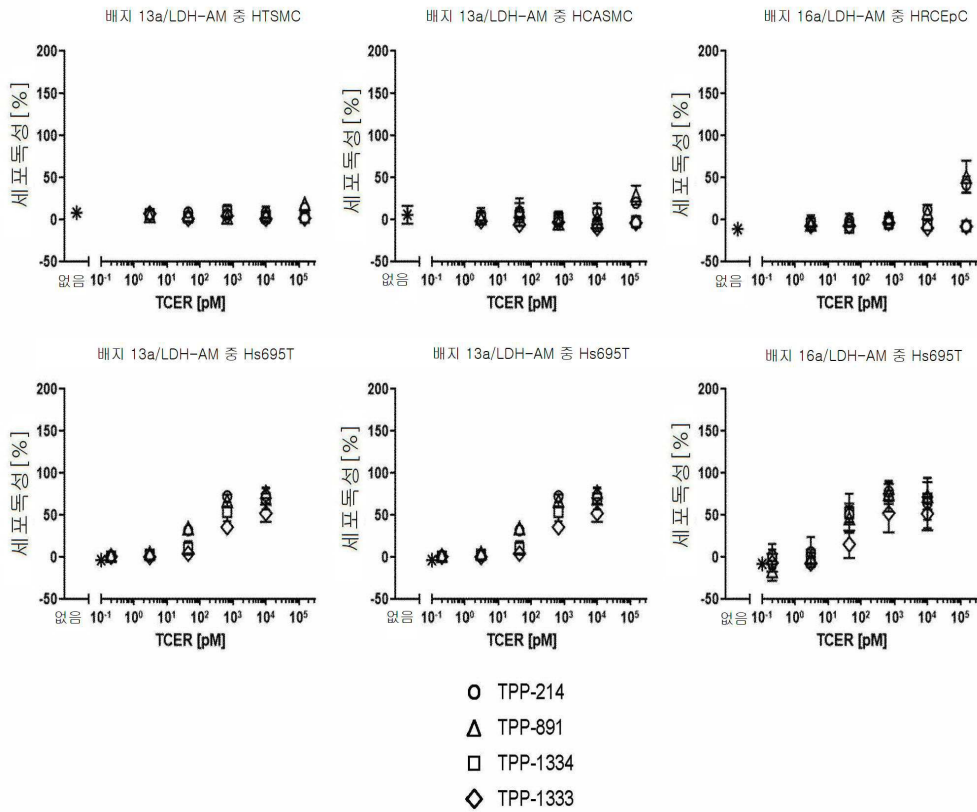
도면 12e



도면13a



도면13b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Immatics biotechnologies GmbH

<120> Antigen binding proteins specifically binding PRAME

<130> 1017-29 PCT

<140> PCT/EP2022/062017

<141> 2022-05-04

<150> EP 21172351.5

<151> 2021-05-05

<150> US 63/184,689

<151> 2021-05-05

<160> 384

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 1

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Ala Leu Phe

35 40 45

Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile

100 105 110

Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser

115 120 125
 Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val

130 135 140
 Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu
 145 150 155 160

Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
 165 170 175

Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
 180 185 190

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

195 200 205
 Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn

210 215 220
 Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe

225 230 235 240
 Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245 250

<210> 2

<211> 290

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 2

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu
 1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp
 20 25 30

Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn
 35 40 45

Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser
 65 70 75 80

Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser
 85 90 95

Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu
 100 105 110

Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
 115 120 125

Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
 130 135 140

Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
 145 150 155 160

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
 165 170 175

Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
 180 185 190

Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
 195 200 205

Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg
 210 215 220

Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
 225 230 235 240

Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
 245 250 255

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
 260 265 270

Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser
 275 280 285

Arg Gly
 290

<210> 3

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 3

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Ser Ser Asn Phe Tyr Ala
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Ala Leu Phe
 35 40 45

Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys Gly Ser
 65 70 75 80

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro
 100 105 110

<210> 4

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 4

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu
 1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp
 20 25 30

Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn
 35 40 45

Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser
 65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 5

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 5

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Ala Leu Phe

35 40 45

Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu

130 135 140

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser

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

 210 215 220
 Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
 225 230 235 240
 Thr Arg Leu Thr Val Leu
 245
 <210> 6
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 6
 Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

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

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

100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu

130 135 140

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser

145 150 155 160
 Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu

165 170 175
 Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Glu Pro Ile Asp Asp Ser Gly

180 185 190
 Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Arg Leu Thr Val Leu

245

<210> 7

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 7

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala

1 5

<210> 8

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 8

Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 9

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg

1 5

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 10

Ser Gly His Asn Ser

1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 11

Phe Asn Asn Asn Val Pro

1 5

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 12

Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr

1 5 10
<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 13
Ser Ser Asn Phe Tyr Asn

1 5
<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 14
Met Thr Ser Asn Gly Asp Glu

1 5
<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 15
Phe Asn Asn Asn Glu Pro

1 5
<210> 16
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 16
Val Lys Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 17

Asn Lys Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 18

Thr Arg Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 19

Asn Arg Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 20

Thr Ser Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 21

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 21

Thr Lys Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 22

Val Arg Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 23

Thr Ala Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 24

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 24

Val Ser Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 25

Val Ala Glu Phe Gln Asp

1 5

<210> 26

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 26

Ile Lys Glu Phe Gln Asn

1 5

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 27

Val Arg Glu Phe Gln Asn

1 5

<210> 28

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 28

Thr Ala Glu Phe Gln Asn

1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 29

Phe Gly Pro Tyr Gly Val Glu

1 5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 30

Phe Gly Pro Tyr Gly Arg Glu

1 5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 31

Phe Gly Pro Tyr Gly Thr Glu

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 32

Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu

1 5

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 33

Ala Leu Tyr Asn Asn Leu Asp Met Arg

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 34

Ala Leu Tyr Asn Asn Tyr Asp Met Arg

1 5

<210> 35

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 35

Tyr Gln Asn Thr Ala Ile

1 5

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 36

Phe Gln Asn Thr Ala Val

1 5

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 37

Tyr Gln Asn Thr Ala Val

1 5

<210> 38

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 38

Tyr Gln Asn Thr Ala Leu

1 5

<210> 39

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 39

Phe Gln Asn Thr Ala Thr

1 5

<210> 40

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 40

Met Gln Asn Ser Ala Val

1 5

<210> 41

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 41

Phe Gln Asn Thr Ala Leu

1 5

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 42

Met Gln Asn Thr Ala Ile

1 5

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 43

Leu Gln Asn Thr Ala Val

1 5

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 44

Met Gln Asn Thr Ala Val

1 5

<210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 45

Phe Asn Ser Glu Thr Val

1 5

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 46
 Ala Ser Ser Pro Gly Ser Ile Asp Thr Gln Tyr
 1 5 10
 <210> 47
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 47
 Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Thr Gln Tyr
 1 5 10
 <210>
 > 48
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 48
 Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr
 1 5 10
 <210> 49
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 49
 Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Ala Gln Tyr
 1 5 10
 <210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><

223> Modified or unmodified human sequence
<400> 50
Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
1 5
<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 51
Ser Ile Leu Gln Thr Leu Ile Leu Val
1 5
<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 52
Ser Leu Ile Glu His Leu Gln Gly Leu
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 53
Ser Leu Ile Gln His Leu Glu Glu Ile
1 5
<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 54

Ser Leu Leu Lys Asn Leu Ile Tyr Leu

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 55

Ser Leu Leu Asn His Leu Pro Tyr Leu

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 56

Ser Leu Leu Gln His Val Leu Leu Leu

1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 57

Ser Leu Leu Gln Lys Gln Ile Met Leu

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 58

Ser Leu Ser Gln Glu Leu Val Gly Val

1 5
<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 59

Ser Val Leu Gly Ala Leu Ile Gly Val

1 5
<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 60

Phe Met Asn Pro His Leu Ile Ser Val

1 5
<210> 61
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 61

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> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 62

Ser Ile Leu Gln His Leu Leu Leu Val

1 5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 63

Leu Leu Leu Ala His Ile Ile Ala Leu

1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 64

His Leu Leu Ser Lys Leu Ile Ser Val

1 5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 65

Lys Leu Leu Lys Asn Leu Ile Gly Ile

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 66

Lys Leu Ile Gln Phe Leu Ile Ser Leu

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 67

Tyr Met Leu Glu His Val Ile Thr Leu

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 68

Ile Leu Leu Glu His Ile Ile Met Cys

1 5

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 69

Ser Ile Leu Glu His Gln Ile Gln Val

1 5

<210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 70

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> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 71

Ser Leu Leu Leu Lys Leu Ile Ala Val

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 72

Ser Leu Leu Asp Asn Met Ile Gly Val

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 73

Phe Leu Ile Gln His Leu Leu Gln Ala

1 5

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 74

Ser Leu Leu Asp Lys Ile Ile Gly Ala

1 5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 75

Glu Leu Leu Gln Lys Val Ile Thr Leu

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 76

Ile Ile Ile Asn His Val Ile Ser Val

1 5

<210> 77

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 77

Phe Val Leu Gly His Phe Ile Leu Leu

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 78

Asn Leu Leu Pro His Ala Ile Asn Leu

1 5

<210> 79

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 79

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Thr Arg Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Val Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu
 130 135 140

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser
 145 150 155 160

Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu
 165 170 175

Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly
 180 185 190

Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser
 195 200 205

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

210 215 220
Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
225 230 235 240
Thr Arg Leu Thr Val Leu
245
<210> 80
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 80
Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
1 5 10 15
Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Thr Lys Glu Phe Gln Asp
20 25 30
Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
35 40 45
Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Val Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

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

115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu
130 135 140
Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser
145 150 155 160
Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu

165 170 175
 Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly

180 185 190
 Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser

195 200 205
 Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe

210 215 220
 Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

225 230 235 240
 Thr Arg Leu Thr Val Leu

245

<210> 81

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 81

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Thr Arg Glu Phe Gln Asp

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

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

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

Thr Arg Leu Thr Val Leu
 245

<210> 82

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 82

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

Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn
 85 90 95
 Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu
 130 135 140
 Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser
 145 150 155 160
 Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu
 165 170 175
 Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly
 180 185 190
 Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser
 195 200 205
 Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe
 210 215 220
 Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
 225 230 235 240
 Thr Arg Leu Thr Val Leu
 245
 <210> 83
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 83
 Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Ser Ser Asn Phe Tyr Asn
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Val Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu
 130 135 140

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser
 145 150 155 160

Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu
 165 170 175

Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Ser Glu Thr Val Ile Asp Asp Ser Gly
 180 185 190

Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser
 195 200 205

Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe
 210 215 220

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
 225 230 235 240

Thr Arg Leu Thr Val Leu
 245

<210> 84

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 84

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Asn Lys Glu Phe Gln Asp

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Val Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu

130 135 140

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser

145 150 155 160

Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu

165 170 175

Glu Leu Leu Ile Tyr Tyr Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly

180 185 190

Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Arg Leu Thr Val Leu

245

<210> 85

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 85

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Asn Lys Glu Phe Gln Asp

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu

130 135 140

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser

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

Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe
 210 215 220
 Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
 225 230 235 240
 Thr Arg Leu Thr Val Leu
 245

<210> 86

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 86

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

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

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

100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu

130 135 140
 Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu His Cys Lys Pro Ile Ser

145 150 155 160
 Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu

165 170 175
 Glu Leu Leu Ile Tyr Tyr Gln Asn Thr Ala Ile Ile Asp Asp Ser Gly

180 185 190
 Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser

195 200 205
 Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe

210 215 220
 Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

225 230 235 240
 Thr Arg Leu Thr Val Leu

245

<210> 87

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 87

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn
 85 90 95
 Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

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

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

<210> 88

<211> 87

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 88

Met Gln Leu Leu Arg Cys Phe Ser Ile Phe Ser Val Ile Ala Ser Val
 1 5 10 15
 Leu Ala Gln Glu Leu Thr Thr Ile Cys Glu Gln Ile Pro Ser Pro Thr
 20 25 30
 Leu Glu Ser Thr Pro Tyr Ser Leu Ser Thr Thr Thr Ile Leu Ala Asn
 35 40 45
 Gly Lys Ala Met Gln Gly Val Phe Glu Tyr Tyr Lys Ser Val Thr Phe
 50 55 60
 Val Ser Asn Cys Gly Ser His Pro Ser Thr Thr Ser Lys Gly Ser Pro
 65 70 75 80
 Ile Asn Thr Gln Tyr Val Phe
 85
 <210> 89
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 89
 Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg Asn Leu
 130 135 140

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu His Cys Lys Pro Ile Ser
 145 150 155 160

Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu
 165 170 175

Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn Ser Glu Thr Val Ile Asp Asp Ser Gly
 180 185 190

Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser
 195 200 205

Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe
 210 215 220

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
 225 230 235 240

Thr Arg Leu Thr Val Leu
 245

<210> 90
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 90

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu

130 135 140

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser

145 150 155 160

Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Lys Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu

165 170 175

Glu Leu Leu Ile Tyr Tyr Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly

180 185 190

Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Arg Leu Thr Val Leu

245

<210> 91

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 91

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

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

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

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

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

<210> 92

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 92

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Thr Lys Glu Phe Gln Asp

 20 25 30

Met His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Val Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu

 130 135 140

Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser

145 150 155 160

Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu

 165 170 175

Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly

 180 185 190

Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser

 195 200 205

Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe
 210 215 220
 Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
 225 230 235 240
 Thr Arg Leu Thr Val Leu
 245

<210> 93

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 93

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

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 94

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 94

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

1 5 10 15

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile

385 390 395 400

Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly

405 410 415

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

420 425 430

Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe

435 440 445

Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

485

<210> 95

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

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

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

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

Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro
 465 470 475 480
 Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 485

<210> 96

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 96

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

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Pro Val Ala
 225 230 235 240
 Gly Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu
 245 250 255
 Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Ser Ser Asn Phe Tyr
 260 265 270
 Asn Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu
 275 280 285
 Phe Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Val Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser

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

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

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

 465 470 475 480
 Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 485
 <210> 97
 <211> 487
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 97
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Asn Lys Glu Phe Gln
 260 265 270

Asp Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu
 275 280 285

Phe Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Thr Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser
 290 295 300

Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp
 305 310 315 320

Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn
 325 330 335

Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly
 340 345 350

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 355 360 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His
 370 375 380

Leu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile
 385 390 395 400

Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly
 405 410 415

Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser
 420 425 430

Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe
 435 440 445

Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr
 450 455 460

Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro
 465 470 475 480

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 485

<210> 98

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 98

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

 100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Pro Val Ala

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

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

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

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

Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro
 465 470 475 480
 Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 485

<210> 99

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 99

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 100

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 100

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

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

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

 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450
 <210> 101
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 101

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

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

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

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

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

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

 Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380

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

 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470
 <210> 102
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 102
 Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

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

325 330 335
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

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

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

405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450

<210> 103

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 103

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

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

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

305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380

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

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 104
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 104

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30

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

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

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

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

	275		280		285	
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg						
	290		295		300	
Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val						
305		310		315		320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser						
	325		330		335	
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys						
	340		345		350	
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp						
	355		360		365	
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe						
370		375		380		
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu						
385		390		395		400
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe						
	405		410		415	
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly						
	420		425		430	
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr						
435		440		445		
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro						
450		455				
<210> 105						
<211> 472						
<212> PRT						
<213> Artificial Sequence						
<220><223> Modified or unmodified human sequence						
<400> 105						
Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly						

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470
 <210> 106
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 106

Ile Met Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

130 135 140

Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

145 150 155 160

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

210 215 220

Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 107
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 107

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

 20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

 50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

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

 85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

 100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 115 120 125
Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Val Thr Glu Met Gly

 130 135 140
Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu

145 150 155 160
Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

 165 170 175
Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg

 180 185 190
Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln

 195 200 205
Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro

 210 215 220
Gly Ala Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val

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

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

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

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

 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470

<210> 108

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 108

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105

<210> 109

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 109

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

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

<210> 110
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 110

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Val Thr Glu Met Gly
 115 120 125

Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
 180 185 190

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 195 200 205

Gly Ala Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 210 215 220

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

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

 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450
 <210> 111
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 111
 Ile Met Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

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

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

115 120 125
Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

130 135 140
Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr
165 170 175
Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr

180 185 190
Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

195 200 205
Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
210 215 220

Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
225 230 235 240
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

245 250 255
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

260 265 270
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser

305 310 315 320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

325 330 335
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

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

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 112
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 112
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 113

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 114

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 114

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

1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 115

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 115

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 116

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 117

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 117

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 118

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 118

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

<210> 119

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Val Thr Glu Met Gly

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

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

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

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

 370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
 420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470

<210> 120
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 120

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 121

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

165 170 175

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg

180 185 190

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln

195 200 205

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 210 215 220
 Gly Ala Thr Asp Leu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 225 230 235 240
 Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320
 Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470

<210> 122
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 122

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

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

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
 180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln
 195 200 205

Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220

Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450

<210> 123

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

<210> 124

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 124

Ile Met Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 115 120 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 130 135 140

Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 145 150 155 160

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val
 165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
 180 185 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln
 195 200 205

Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220

Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 125
 <211> 125
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 125

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

 100 105 110

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

 115 120 125

<210> 126

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 126

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Tyr
 85 90 95
 Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 115 120 125
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 130 135 140
 Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 145 150 155 160
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val
 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln
 195 200 205
 Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220
 Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

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

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

420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 127

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 127

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
 20 25 30

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

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ala Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 128
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 128

Ile Met Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

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

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

115 120 125
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

130 135 140
 Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

145 150 155 160
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val

 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr

 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln

 195 200 205
 Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

 210 215 220
 Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

 275 280 285
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

 290 295 300
 Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

 325 330 335
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

 340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 129

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 129

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

100 105 110

<210> 130

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 130

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu

1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp

20 25 30

Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln

35 40 45

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

50 55 60

Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 131

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

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

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
 420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470

<210> 132

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 132

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

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

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

<210> 133

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 133

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

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

65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

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

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

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

325 330 335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470
 <210> 134
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 134
 Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu
 1 5 10 15
 Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp
 20 25 30
 Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln
 35 40 45
 Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser
 65 70 75 80

Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ala
85 90 95

Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 135

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 135

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

Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln
35 40 45

Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser
65 70 75 80

Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ala
85 90 95

Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 136

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 136

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu
1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp
 20 25 30

Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln
 35 40 45

Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser
 65 70 75 80

Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser
 85 90 95

Thr Asp Ala Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 137

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 137

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro

100 105 110

<210> 138

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 138

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu

1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp

20 25 30

Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln

35 40 45

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

50 55 60

Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 139

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 139

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu

1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp

20 25 30

Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln

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

Ile Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 140

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 140

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

Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln
 35 40 45

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

Thr Asp Ala Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 141

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 141

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu

1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp

 20 25 30

Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln

 35 40 45

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

 50 55 60

Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

<210> 142

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 142

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

 20 25 30

Ile His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

 50 55 60

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

65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Tyr
 85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro
 100 105 110

<210> 143

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 143

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly
 130 135 140

Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 145 150 155 160

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

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

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

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470

<210> 144

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 144

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu

1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp

20 25 30

Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Gln

35 40 45

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

50 55 60

Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 145

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 145

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

<210> 146

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 146

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

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

<210> 147

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 147

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

50 55 60

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

<210> 148

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 148

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

<210> 149

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 149

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

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 100 105 110
 Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 115 120 125
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 130 135 140
 Asn Gln Val Ser Leu Trp 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 Val 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
 225
 <210> 150
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 150
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val 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
225
<210> 151
<211> 467
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 151
Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
1 5 10 15
Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

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

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

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

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 152
 <211>
 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 152

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly
 115 120 125

Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
 180 185 190

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 195 200 205

Gly Ala Thr Asp Leu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 210 215 220

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 153
 <211> 479
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 153

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 115 120 125

Gly Gly Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys Thr

 130 135 140

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Pro Gly His Arg

145 150 155 160

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

 165 170 175

Phe Glu Tyr Val His Gly Glu Glu Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro Gly

 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Ser Ser Glu Met Asn Ile

 195 200 205

Ser Asn Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

 210 215 220

Pro Trp Asp Ser Pro Asn Val Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

225 230 235 240
 Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 245 250 255
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 340 345 350
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475

<210> 154

<211> 463

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 154

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

 20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

 35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala Val Ile Asp Asn Asp

 85 90 95

Gln Gly Gly Ile Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Ile Ile

 100 105 110

Pro Asn Ile Gln Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Ile Gln

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly
 210 215 220
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 225 230 235 240
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 260 265 270
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 275 280 285
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 290 295 300
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 325 330 335
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 340 345 350
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 355 360 365
 Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
 370 375 380
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 385 390 395 400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 405 410 415
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 420 425 430
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 435 440 445
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455 460
 <210> 155
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 155
 Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

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

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

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

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

450 455 460
 Leu Ser Pro

465

<210> 156

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 156

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

115 120 125

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

130 135 140

Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

145 150 155 160

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Val Thr
 165 170 175
 Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr
 180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

450 455 460
 Leu Ser Pro

465

<210> 157

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 157

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15
 Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

20 25 30
 Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45
 Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser

65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn

85 90 95
 Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

115 120 125

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 130 135 140
 Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 145 150 155 160
 Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr
 165 170 175
 Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr
 180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

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

405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

450 455 460
 Leu Ser Pro

465

<210> 158

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 158

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45
 Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser

65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Tyr

85 90 95

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

340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

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

405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

450 455 460
 Leu Ser Pro

465

<210> 159

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 159

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15
 Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

20 25 30
 Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45
 Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350

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

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380

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

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

 405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445

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

 450 455 460

Leu Ser Pro

465

<210> 160

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 160

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly
 115 120 125
 Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 130 135 140
 Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160
 Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175
 Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
 180 185 190
 Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 195 200 205
 Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 210 215 220
 Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

 290 295 300
 Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

 325 330 335
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

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

 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

 420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450
 <210> 161
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 161
 Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 162

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 162

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

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

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

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

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

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

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

 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450
 <210> 163
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 163

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly
 115 120 125

Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
 180 185 190

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 195 200 205

Gly Ala Ile Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 210 215 220

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 164
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 164

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met

 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 100 105 110
 Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

 115 120 125
 Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu

 130 135 140
 Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

 145 150 155 160
 Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg

 165 170 175
 Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln

 180 185 190
 Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Ala

 195 200 205
 Gly Ser Thr Asp Ala Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val

 210 215 220
 Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

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

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

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

 385 390 395 400
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 165

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 165

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

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

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

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

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 166

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 166

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

20 25 30

Ile His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

115 120 125

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

130 135 140

Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr

180 185 190

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

195 200 205

Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 167
 <211>
 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 167
 Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15
 Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

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

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

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

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

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

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

420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

435 440 445

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

450 455 460

Leu Ser Pro

465

<210> 168

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 168

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

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

385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 169
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 169

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
 115 120 125

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 130 135 140

Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 145 150 155 160

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr
 165 170 175

Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr
 180 185 190

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205

Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220

Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335

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

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

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

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

 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 170
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 170
 Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met

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

 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

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

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

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

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

 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 171
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 171

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
 115 120 125

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

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

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

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly
 115 120 125

Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
 180 185 190

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Thr
 195 200 205

Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 210 215 220

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

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

 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450
 <210> 173
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 173
 Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

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

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

305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350

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

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380

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

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

 405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445

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

 450 455 460
 Leu Ser Pro

465

<210> 174

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 174

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly
 115 120 125
 Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 130 135 140
 Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160
 Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175
 Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
 180 185 190
 Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 195 200 205
 Gly Ala Ile Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 210 215 220
 Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300
Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

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

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

420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450

<210> 175

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 175

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

260	265	270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
275	280	285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
290	295	300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
305	310	315
Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
325	330	335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
340	345	350
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
355	360	365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
370	375	380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		
385	390	395
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
405	410	415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
420	425	430
Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
435	440	445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
450	455	460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
465	470	
<210> 176		
<211> 457		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 176

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 115 120 125
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 130 135 140
 Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu
 145 150 155 160
 Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 165 170 175
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu
 180 185 190
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 195 200 205
 Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 210 215 220
 Leu Thr Val Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

225 230 235 240

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

 245 250 255

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

 260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

 275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

 290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

 325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

 340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp

 355 360 365

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe

 370 375 380

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

385 390 395 400

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

 405 410 415

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

 420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

 435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

 450 455

<210> 177

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 177

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 130 135 140

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 145 150 155 160

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr
 165 170 175

Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
 195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
 210 215 220

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

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

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

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

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470

<210> 178

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 178

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr

165 170 175

Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg

180 185 190

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr

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

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

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

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

 420 425 430
 Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470

<210> 179
 <211> 472
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 179

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

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
 195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
 210 215 220

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 225 230 235 240

Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 245 250 255

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 305 310 315 320

Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 370 375 380

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
 385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 405 410 415

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

420 425 430
 Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470

<210> 180

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 180

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 130 135 140

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

 145 150 155 160
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr

 165 170 175
 Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg

 180 185 190
 Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr

 195 200 205
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn

 210 215 220
 Ala Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

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

 245 250 255
 Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

 260 265 270
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

 275 280 285
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 290 295 300
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

 305 310 315 320
 Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

 325 330 335
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

 340 345 350
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

 355 360 365
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

 370 375 380
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr

385 390 395 400
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

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

 420 425 430
 Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

 435 440 445
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470

<210> 181

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 181

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

 100 105 110

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

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

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

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

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

 Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 435 440 445
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470
 <210> 182
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 182
 Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

 65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

450

- <210> 183
- <211> 472
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Modified or unmodified human sequence
- <400> 183

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

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser

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

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

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

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

 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 305 310 315 320

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470

<210> 184

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 184

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

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

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

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

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

 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300
Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450

<210> 185

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 185

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

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

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

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

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 186

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 186

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

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

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

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

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp

355 360 365

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 187

Ser Leu Ala Glu Gly Arg Leu Tyr Leu

1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 188

Asn Leu Leu Pro Lys Leu His Ile Val

1 5

<210> 189

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 189

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

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

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

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

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

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 405 410 415

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 420 425 430

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470

<210> 190

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 190

Ala Ile Val Asp Lys Val Pro Ser Val

1 5

<210> 191

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 191

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

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

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

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

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

 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 275 280 285
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

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

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

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470
 <210> 192
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 192
 Ala Leu Ala Thr Leu Ile His Gln Val
 1 5
 <210> 193

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 193

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 130 135 140

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 145 150 155 160

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr
 165 170 175

Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
 195 200 205

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

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

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

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

450

455

460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465

470

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 194

Ser Leu Asp Gln Pro Thr Gln Thr Val

1

5

<210> 195

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 195

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35

40

45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100

105

110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

115	120	125														
Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	
130		135								140						
Tyr	Lys	Phe	Thr	Ser	Tyr	Val	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	
145					150					155				160		
Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Val	Thr	
				165					170					175		
Lys	Tyr	Ala	Glu	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Thr	
			180						185					190		
Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	
	195							200						205		
Thr	Ala	Val	His	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Glu	Gly	
	210							215						220		
Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Pro	
225					230									235	240	
Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	
				245						250				255		
Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	
				260										265	270	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	
	275													280	285	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
	290													295	300	
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gln	Ser	
305														310	315	320
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	
														325	330	335
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	
														340	345	350
Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
														355	360	365

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460

Leu Ser Pro

465

<210> 196

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 196

Ser Leu Phe Arg Val Ile Thr Glu Val

1 5

<210> 197

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 197

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45
 Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asp
 85 90 95
 Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
 115 120 125
 Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 130 135 140
 Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 145 150 155 160
 Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr
 165 170 175
 Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr
 180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

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

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

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

Leu Ser Pro

465

<210> 198

<211>

9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 198

Arg Leu Ala Val Tyr Ile Asp Arg Val

1 5
 <210> 199
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 199
 Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15
 Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

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

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

 145 150 155 160
 Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr
 165 170 175
 Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr
 180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

195 200 205
Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly

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

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

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

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

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 200
 <211>
 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 200
 Pro Ile Leu Tyr Arg Pro Val Ala Val
 1 5
 <210> 201
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 201
 Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15
 Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45
 Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Phe
 85 90 95
 Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110

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

355 360 365
Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
370 375 380
Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
420 425 430
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460
Leu Ser Pro
465
<210> 202
<211>
9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 202
Gly Leu Ala Thr Asp Val Gln Thr Val
1 5
<210> 203
<211> 467
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 203
Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
1 5 10 15
Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 204
 <211>
 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 204

Lys Ile Tyr Glu Gly Gln Val Glu Val

1 5

<210> 205

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 205

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

115 120 125

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

130 135 140

Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr

180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly

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

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

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

 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 206
 <211>
 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 206
 Asn Leu Cys Pro Thr Arg Ile Glu Val
 1 5
 <210> 207
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 207
 Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15
 Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45
 Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Leu
 85 90 95

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro

465

<210> 208

<211>

9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 208

Phe Leu Leu Gln His Gln Thr Phe Leu

1 5

<210> 209

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 209

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45
 Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Lys
 85 90 95
 Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
 115 120 125
 Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 130 135 140
 Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 145 150 155 160
 Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr
 165 170 175
 Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr
 180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380

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

405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445

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

Leu Ser Pro

465

<210> 210

<211>

9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 210

Leu Leu Ala Glu Arg Asp Leu Tyr Leu

1 5

<210> 211

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 211

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

115 120 125

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

130 135 140

Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr
 180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

420 425 430
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460
Leu Ser Pro
465
<210> 212
<211>
9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 212
Glu Leu Asp Val Arg Ile Thr Ala Leu
1 5
<210> 213
<211> 467
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 213
Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
1 5 10 15
Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
20 25 30
Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
35 40 45
Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
50 55 60
Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Arg

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

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

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

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

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

435 440 445

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

450 455 460

Leu Ser Pro

465

<210> 214

<211>

8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 214

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 215

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 215

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15
 Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45
 Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60
 Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Val
 85 90 95
 Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly
 100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
 115 120 125
 Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 130 135 140
 Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 145 150 155 160
 Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr
 165 170 175
 Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr
 180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 216

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

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

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

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

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 217

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 217

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

115 120 125

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

130 135 140

Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr

180 185 190

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

195 200 205

Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 218
 <211>
 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 218
 Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

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

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

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

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450

<210> 219

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 219

Ala Leu Tyr Asn Asn Ala Asp Met Arg

1 5

<210> 220

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 220

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110
 Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly
 115 120 125

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

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

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

 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 221

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 221

Ala Leu Tyr Asn Asn Asp Asp Met Arg

1 5

<210> 222

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 222

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

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

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

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

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

275	280	285	
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
290	295	300	
Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
305	310	315	320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			
325	330	335	
Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
340	345	350	
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr			
355	360	365	
Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
370	375	380	
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
385	390	395	400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
405	410	415	
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
420	425	430	
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
435	440	445	
Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
450			

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 223

Ala Leu Tyr Asn Asn Glu Asp Met Arg

1 5

<210> 224

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 224

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

 115 120 125

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

 130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg

 165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asn Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln

 180 185 190

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro

 195 200 205

Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val

210 215 220
 Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

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

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

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

<210> 225

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 225

Ala Leu Tyr Asn Asn Phe Asp Met Arg

1 5

<210> 226

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 226

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

115 120 125

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

130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160
 Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175

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

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

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

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

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

 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 227

Ala Leu Tyr Asn Asn His Asp Met Arg

1 5

<210> 228

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 228

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 229

Ala Leu Tyr Asn Asn Ile Asp Met Arg

1 5

<210> 230

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 230

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

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

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

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

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

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 231

Ala Leu Tyr Asn Asn Lys Asp Met Arg

1 5

<210> 232

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 232

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

115 120 125

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

130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg

165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln

180 185 190
 Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 195 200 205
 Gly Ala Thr Asp His Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 210 215 220
 Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300
 Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 233

Ala Leu Tyr Asn Asn Gln Asp Met Arg

1 5

<210> 234

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 234

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

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

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

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

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

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 235

Ala Leu Tyr Asn Asn Arg Asp Met Arg

1 5

<210> 236

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 236

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

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

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

 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300
 Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

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

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

 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450
 <210> 237
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 237
 Ala Leu Tyr Asn Asn Val Asp Met Arg
 1 5
 <210> 238
 <211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 238

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly
 115 120 125

Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
 180 185 190

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 195 200 205

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

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

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

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

 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450
 <210> 239

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 239

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Leu Gln Tyr

1 5 10

<210> 240

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 240

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

115 120 125

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

130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

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

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

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

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

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 241

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 241

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Arg Gln Tyr
 1 5 10

<210> 242

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 242

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

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

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

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

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

 Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

325 330 335
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 243

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 243

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp His Gln Tyr

1 5 10

<210> 244

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 244

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 245

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 245

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Glu Gln Tyr

1 5 10

<210> 246

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 246

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

 115 120 125

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

 130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg

 165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln

 180 185 190

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 195 200 205

Gly Ala Thr Asp Ile Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 210 215 220

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

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

435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450
 <210> 247
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 247

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Ala Gln Tyr
 1 5 10

<210> 248
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 248

Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

115 120 125
 Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 130 135 140
 Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160

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

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

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

 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 249

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 249

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Gln Gln Tyr
 1 5 10

<210> 250

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 250

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

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

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

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

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 251

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Asn Gln Tyr

1 5 10

<210> 252

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 252

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

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

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

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

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 253

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 253

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Phe Gln Tyr

1 5 10

<210> 254

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 254

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

115 120 125

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

130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

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

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

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

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

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

<210> 255
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 255
 Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Tyr Gln Tyr
 1 5 10

<210> 256
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 256
 Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

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

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 257

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Ile Gln Tyr

1 5 10

<210> 258

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 258

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

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

 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

1 5 10

<210> 260

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 260

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

115 120 125

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

130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg

165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln

180 185 190

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

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

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

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

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 263

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 263

Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp His Gln Tyr
 1 5 10

<210> 264

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 264

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

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

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

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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 266

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

 115 120 125

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

 130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg

 165 170 175

Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln

 180 185 190

Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro

 195 200 205

Gly Ser Thr Asp Ile Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val

 210 215 220

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 267

Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Gln Gln Tyr

1 5 10

<210> 268

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 268

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 100 105 110

Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly

 115 120 125

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

130 135 140

Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr

145 150 155 160

Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175
 Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
 180 185 190

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450

<210> 269

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 269

Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Asn Gln Tyr

1 5 10

<210> 270

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 270

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

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

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

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

<210> 271

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 271

Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Phe Gln Tyr

1 5 10

<210> 272

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 272

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 115 120 125
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 130 135 140
 Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu
 145 150 155 160
 Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 165 170 175
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Arg Ser Phe Ser Thr Leu
 180 185 190
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 195 200 205
 Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 210 215 220
 Leu Thr Val Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 225 230 235 240
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 245 250 255
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275 280 285
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300
 Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 325 330 335
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

340 345 350
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp

355 360 365
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
 370 375 380

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

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

420 425 430
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455

<210> 273

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 273

Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Tyr Gln Tyr

1 5 10

<210> 274

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 274

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr

115 120 125

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His

130 135 140

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Lys Ser Phe Ser Thr Leu

180 185 190

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 195 200 205
 Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 210 215 220
 Leu Thr Val Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 225 230 235 240
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 245 250 255
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 260 265 270
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 275 280 285
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 290 295 300
 Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 305 310 315 320
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 325 330 335
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 340 345 350
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp
 355 360 365
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
 370 375 380
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 385 390 395 400
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 405 410 415
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 420 425 430
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455

<210> 277

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 277

Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Val Gln Tyr

1 5 10

<210> 278

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Modified or unmodified human sequence

<400> 278

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 115 120 125
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 130 135 140
 Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu
 145 150 155 160
 Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 165 170 175
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asn Ser Phe Ser Thr Leu
 180 185 190
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 195 200 205
 Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 210 215 220
 Leu Thr Val Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 225 230 235 240
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 245 250 255
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 260 265 270
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 275 280 285
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300
 Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp
 355 360 365

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe

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

385 390 395 400

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

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 279

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 279

Ala Ser Ser Ser Gly Ala Thr Asp Val Gln Tyr

1 5 10

<210> 280

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 280

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

1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

 20 25 30
 Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

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

65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly

 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr

 115 120 125
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His

 130 135 140
 Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu

 145 150 155 160
 Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro

 165 170 175
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Tyr Ser Phe Ser Thr Leu

 180 185 190
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala

 195 200 205
 Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

 210 215 220

Leu Thr Val Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 225 230 235 240
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 245 250 255
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 260 265 270
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 275 280 285
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 290 295 300
 Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 305 310 315 320
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 325 330 335
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 340 345 350
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp
 355 360 365
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
 370 375 380
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 385 390 395 400
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 405 410 415
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 420 425 430
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455

<210> 281

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 281

Ala Ser Ser Ala Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr

1 5 10

<210> 282

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 282

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr

115 120 125

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His

130 135 140

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu

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

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

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

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

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

405 410 415

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

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455

<210> 283

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 283

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Ile Asp Lys Gln Tyr

1 5 10

<210> 284

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 284

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

325 330 335
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

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

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

405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450

<210> 285

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 285

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly
 1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335

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

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

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445

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

Leu Ser Pro

465

<210> 286

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 286

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 287

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 287

Gly Gly Gly Ala Ser

1 5

<210> 288

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 288

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 289

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 289

Ala Ala Ala Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 290

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 290

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 291

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 291

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

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

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

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

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro
 465
 <210> 292

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 292

Ala Ser Ser Ala Gly Ser Thr Asp Ala Gln Tyr

1 5 10

<210> 293

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 293

Ala Ser Ser Arg Gly Ser Thr Asp Ala Gln Tyr

1 5 10

<210> 294

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 294

Ala Ser Ser Pro Gly Ser Ile Asp Ala Gln Tyr

1 5 10

<210> 295

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 295

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe
 35 40 45
 Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala
 50 55 60

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

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

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

 Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 260 265 270
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

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

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

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

 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470
 <210> 296
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 296
 Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

 20 25 30
 Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

 85 90 95
 Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 115 120 125
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 130 135 140
 Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu

 145 150 155 160
 Leu Ile Tyr Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 165 170 175
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu
 180 185 190
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 195 200 205
 Ser Ser Pro Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

 210 215 220
 Leu Thr Val Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 225 230 235 240
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 260 265 270
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 275 280 285
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 290 295 300
 Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 305 310 315 320
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 325 330 335
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 340 345 350
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp
 355 360 365
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
 370 375 380
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 385 390 395 400
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 405 410 415
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 420 425 430
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455
 <210> 297
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 297

Ala Ser Ser Thr Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr

1 5 10

<210> 298

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 298

Ala Ser Ser Ala Gly Ala Ile Asp Lys Gln Tyr

1 5 10

<210> 299

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 299

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

 20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

 35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

 50 55 60

Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Leu

 85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

 115 120 125

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 130 135 140
 Tyr Lys Phe Thr Arg Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 145 150 155 160
 Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr
 165 170 175
 Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr
 180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

450 455 460
 Leu Ser Pro

465

<210> 300

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 300

Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly
 115 120 125
 Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu
 130 135 140
 Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr
 145 150 155 160
 Phe Gln Asn Thr Ala Val Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg
 165 170 175
 Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln
 180 185 190
 Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro
 195 200 205
 Gly Ala Thr Asp Lys Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 210 215 220
 Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300
 Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450
 <210> 301
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 301

Ala Ser Ser Thr Gly Ala Ile Asp Lys Gln Tyr
 1 5 10

<210> 302
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 302

Ala Ser Ser Ser Gly Ala Thr Asp Thr Gln Tyr
 1 5 10

<210> 303

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 303

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro Val Lys Glu Phe Gln Asp

20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

35 40 45

Tyr Phe Gly Pro Tyr Gly Lys Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala

50 55 60

Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Leu

85 90 95

Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

115 120 125

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

130 135 140

Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

145 150 155 160

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Val Thr

165 170 175

Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr

180 185 190

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

195 200 205

Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly
 210 215 220
 Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro
 225 230 235 240
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
 245 250 255
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

Phe Leu Leu Ser Glu Pro Val Ala Leu

1 5

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 308

Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln Asp Leu

1 5

<210> 309

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 309

Tyr Leu Gln Ala Ser Tyr Thr Tyr Leu

1 5

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 310

Phe Leu Asp Thr Ile Lys Ser Asn Leu

1 5

<210> 311

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 311

Ser Leu Leu Val His Asn Val Ser Val

1 5
<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 312

Thr Leu Gln Glu Phe Leu Lys Leu Ala

1 5
<210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 313

Phe Leu Ile Thr Gln Leu Lys Met Leu

1 5
<210> 314

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 314

Val Leu Asp Ser Val Lys Leu Glu Ala

1 5
<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<400> 315

Ile Leu Gln Thr Phe Lys Thr Val Ala

1 5
<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 316

Ile Leu Ala Ser Glu Leu Ser Arg Leu

1 5

<210> 317

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 317

Ser Leu Asn Leu Arg Glu Thr Asn Leu

1 5

<210> 318

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 318

Ala Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu

1 5

<210> 319

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 319

Ser Leu Ala Gln His Leu Ile Gly Leu

1 5

<210> 320

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 320

Ser Leu Leu Ala His Leu Ile Gly Leu

1 5

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 321

Ser Leu Leu Gln Ala Leu Ile Gly Leu

1 5

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 322

Ser Leu Leu Gln His Ala Ile Gly Leu

1 5

<210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 323

Ser Leu Leu Gln His Leu Ala Gly Leu

1 5

<210> 324

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 324

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Ala Leu

1 5

<210> 325

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 325

Met Gln Leu Leu Arg Cys Phe Ser Ile Phe Ser Val Ile Ala Ser Val

1 5 10 15

Leu Ala Gln Glu Leu Thr Thr Ile Cys Glu Gln Ile Pro Ser Pro Thr

20 25 30

Leu Glu Ser Thr Pro Tyr Ser Leu Ser Thr Thr Thr Ile Leu Ala Asn

35 40 45

Gly Lys Ala Met Gln Gly Val Phe Glu Tyr Tyr Lys Ser Val Thr Phe

50 55 60

Val Ser Asn Cys Gly Ser His Pro Ser Thr Thr Ser Lys Gly Ser Pro

65 70 75 80

Ile Asn Thr Gln Tyr Val Phe Gly Gly Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp

85 90 95

Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ala Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser

100 105 110

Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys

115 120 125

Ser Phe Pro Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu

130 135 140

Thr Ala Lys Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp

145 150 155 160

Glu Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly

165 170 175
 Tyr Ser Tyr Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr
 180 185 190
 Tyr Leu Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly
 195 200 205
 Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 210 215 220
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu
 245 250 255
 Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp
 260 265 270
 Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe Asn
 275 280 285
 Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser
 290 295 300
 Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser
 305 310 315 320
 Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser
 325 330 335
 Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala
 340 345 350
 Ala Ala Gly Gly Ser Gly Gly Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp
 355 360 365
 Leu

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<220><221> X1

<222> (6)..(6)

<223> X1 is L or Y

<400> 326

Ala Leu Tyr Asn Asn Xaa Asp Met Arg

1 5

<210> 327

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<220><221> X1

<222> (4)..(4)

<223> X1 is P, A or T

<220><221> X2

<222> (6)..(6)

<223> X2 is A or S

<220><221> X3

<222> (7)..(7)

<223> X3 is T or I

<220><221> X4

<222> (9)..(9)

<223> X4 is K or A

<400> 327

Ala Ser Ser Xaa Gly Xaa Xaa Asp Xaa Gln Tyr

1 5 10

<210> 328

<211> 509

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

Met Glu Arg Arg Arg Leu Trp Gly Ser Ile Gln Ser Arg Tyr Ile Ser

1 5 10 15

Met Ser Val Trp Thr Ser Pro Arg Arg Leu Val Glu Leu Ala Gly Gln
 20 25 30

Ser Leu Leu Lys Asp Glu Ala Leu Ala Ile Ala Ala Leu Glu Leu Leu
 35 40 45

Pro Arg Glu Leu Phe Pro Pro Leu Phe Met Ala Ala Phe Asp Gly Arg
 50 55 60

His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys
 65 70 75 80

Leu Pro Leu Gly Val Leu Met Lys Gly Gln His Leu His Leu Glu Thr
 85 90 95

Phe Lys Ala Val Leu Asp Gly Leu Asp Val Leu Leu Ala Gln Glu Val
 100 105 110

Arg Pro Arg Arg Trp Lys Leu Gln Val Leu Asp Leu Arg Lys Asn Ser
 115 120 125

His Gln Asp Phe Trp Thr Val Trp Ser Gly Asn Arg Ala Ser Leu Tyr
 130 135 140

Ser Phe Pro Glu Pro Glu Ala Ala Gln Pro Met Thr Lys Lys Arg Lys
 145 150 155 160

Val Asp Gly Leu Ser Thr Glu Ala Glu Gln Pro Phe Ile Pro Val Glu
 165 170 175

Val Leu Val Asp Leu Phe Leu Lys Glu Gly Ala Cys Asp Glu Leu Phe
 180 185 190

Ser Tyr Leu Ile Glu Lys Val Lys Arg Lys Lys Asn Val Leu Arg Leu
 195 200 205

Cys Cys Lys Lys Leu Lys Ile Phe Ala Met Pro Met Gln Asp Ile Lys
 210 215 220

Met Ile Leu Lys Met Val Gln Leu Asp Ser Ile Glu Asp Leu Glu Val
 225 230 235 240

Thr Cys Thr Trp Lys Leu Pro Thr Leu Ala Lys Phe Ser Pro Tyr Leu
 245 250 255

Gly Gln Met Ile Asn Leu Arg Arg Leu Leu Leu Ser His Ile His Ala

260 265 270
 Ser Ser Tyr Ile Ser Pro Glu Lys Glu Glu Gln Tyr Ile Ala Gln Phe
 275 280 285
 Thr Ser Gln Phe Leu Ser Leu Gln Cys Leu Gln Ala Leu Tyr Val Asp
 290 295 300
 Ser Leu Phe Phe Leu Arg Gly Arg Leu Asp Gln Leu Leu Arg His Val
 305 310 315 320
 Met Asn Pro Leu Glu Thr Leu Ser Ile Thr Asn Cys Arg Leu Ser Glu

 325 330 335
 Gly Asp Val Met His Leu Ser Gln Ser Pro Ser Val Ser Gln Leu Ser
 340 345 350
 Val Leu Ser Leu Ser Gly Val Met Leu Thr Asp Val Ser Pro Glu Pro
 355 360 365
 Leu Gln Ala Leu Leu Glu Arg Ala Ser Ala Thr Leu Gln Asp Leu Val
 370 375 380
 Phe Asp Glu Cys Gly Ile Thr Asp Asp Gln Leu Leu Ala Leu Leu Pro

 385 390 395 400
 Ser Leu Ser His Cys Ser Gln Leu Thr Thr Leu Ser Phe Tyr Gly Asn
 405 410 415
 Ser Ile Ser Ile Ser Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly
 420 425 430
 Leu Ser Asn Leu Thr His Val Leu Tyr Pro Val Pro Leu Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Glu Asp Ile His Gly Thr Leu His Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His

 450 455 460
 Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Cys Glu Leu Gly Arg Pro Ser Met Val
 465 470 475 480
 Trp Leu Ser Ala Asn Pro Cys Pro His Cys Gly Asp Arg Thr Phe Tyr
 485 490 495
 Asp Pro Glu Pro Ile Leu Cys Pro Cys Phe Met Pro Asn
 500 505
 <210> 329

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 329

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Leu Leu 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 Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu 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 Tyr

 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 Lys
 225 230

<210> 330

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 330

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly
 20

<210> 331

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 331

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 1 5 10 15

Ala Gly Pro

<210> 332

<211> 53

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 332

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
 1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

20 25 30
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
 35 40 45
 Pro Glu Leu Leu Gly

50
 <210> 333
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <400> 333

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 1 5 10 15
 Leu Gly

<210> 334
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified or unmodified human sequence
 <220><221> X1
 <222> (1)..(1)
 <223> X1 is V, T, N, I or S, preferably V; T or N, most preferably V,

<220><221> X2
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 is K, R, S or A, more preferably K or R, most preferably K
 <220><221> X3
 <222> (6)..(6)
 <223> X3 is D or N, preferably D
 <400> 334

Xaa Xaa Glu Phe Gln Xaa
 1 5
 <210> 335

<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<220><221> X1
<222> (6)..(6)
<223> X1 is K, R, T or V, preferably K or R, most preferably K
<400> 335

Phe Gly Pro Tyr Gly Xaa Glu

1 5

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<220><221> X1
<222> (6)..(6)
<223> X1 is L, Y, H, Q, A, I, K, R, V, D, E, F or N, preferably L, Y,
H, Q, A, I, K or R, more preferably L, Y, H, Q or A, most
preferably L or Y
<400> 336

Ala Leu Tyr Asn Asn Xaa Asp Met Arg

1 5

<210> 337
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence

<220><221> X1
<222> (1)..(1)
<223> X1 is F, Y, M or L, preferably F or Y, most preferably F
<220><221> X2
<222> (2)..(2)

<223> X2 is Q or N, preferably Q (if X2 is N, then X3 is also N)
<220><221> X3
<222> (3)..(3)
<223> X3 is N or S, preferably N
<220><221> X4
<222> (4)..(4)
<223> X4 is T, S, or E, preferably T or S, most preferably T (if X4 is S, then X2 is Q)
<220><221> X5
<222> (5)..(5)
<223> X5 is A or T, preferably A
<220><221> X6
<222> (6)..(6)

<223> X6 is V, I, L or T, preferably V or I, most preferably V
<400> 337
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 338
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified or unmodified human sequence
<220><221> X1
<222> (4)..(4)
<223> X1 is P, R, A, T, or S, preferably P, T or A, most preferably P
<220><221> X2
<222> (6)..(6)
<223> X2 is A or S, preferably A
<220><221> X3
<222> (7)..(7)
<223> X3 is T or I, preferably T
<220><221> X4

<222> (9)..(9)

<223> X4 is K, A, L, I, V, R, Q, N, Y, T, H, E or F, preferably K, A, L, I, V, R, Q, N, or Y, more preferably K, A, L, I, V or R, most preferably K or A

<400> 338

Ala Ser Ser Xaa Gly Xaa Xaa Asp Xaa Gln Tyr

1 5 10

<210> 339

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 339

Asp Arg Gly Ser Gln Ser

1 5

<210> 340

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 340

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

1 5

<210> 341

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 341

Ala Ala Val Ile Asp Asn Asp Gln Gly Gly Ile Leu Thr

1 5 10

<210> 342

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 342

Pro Gly His Arg Ala

1 5

<210> 343

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 343

Tyr Val His Gly Glu Glu

1 5

<210> 344

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 344

Ala Ser Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn Val Gln Tyr

1 5 10

<210> 345

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 345

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Lys Phe Thr Cys Ser Phe Pro

 20 25

<210> 346

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 346

Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser Leu His Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro

 20 25

<210> 347

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 347

Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

1 5 10 15

Tyr

<210> 348

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 348

Ile His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys Ser Pro Glu Phe Leu Phe

1 5 10 15

Tyr

<210> 349

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 349

Lys Lys Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr
 1 5 10 15
 Ser Tyr Leu Tyr Ile Thr Asp Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
 20 25 30
 Leu Cys

<210> 350

<

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 350

Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro

1 5 10

<210> 351

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 351

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu

1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile

20

<210> 352

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 352

Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Val Thr Glu Met Gly Gln Glu

1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile

20

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 353

Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Pro Met Gln Gly Leu Glu Leu Leu Ile

1 5 10 15
Tyr

<210> 354

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 354

Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro

1 5 10 15
Asn Asp Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp
 20 25 30

Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 35

<210> 355

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 355

Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro

1 5 10 15
Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp
 20 25 30

Ser Ala Val Tyr Phe Cys

35

<210> 356

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 356

Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

1 5 10

<210> 357

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 357

Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala Val Ile Asp Asn Asp

85 90 95

Gln Gly Gly Ile Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Ile Ile

100 105 110

Pro Asn Ile Gln Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val
 130 135 140

Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr
 145 150 155 160

Leu Ser Cys Ser Pro Ile Pro Gly His Arg Ala Val Ser Trp Tyr Gln
 165 170 175

Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe Leu Phe Glu Tyr Val His Gly
 180 185 190

Glu Glu Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln
 195 200 205

Phe Ser Asn Ser Ser Ser Glu Met Asn Ile Ser Asn Leu Glu Leu Gly
 210 215 220

Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn
 225 230 235 240

Val Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu
 245 250 255

Lys Asn

<210> 358

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 358

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala

1 5

<210> 359

<211> 6

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<220><221> X1

<222> (1)..(1)

<223> X1 is F, Y, M or L, preferably F or Y, most preferably F

<220><221> X3

<222> (3)..(3)

<223> X3 is N or S, preferably N

<220><221> X5

<222> (5)..(5)

<223> X5 is A or T, preferably A

<220><221> X6

<222> (6)..(6)

<223> X6 is V, I, L or T, preferably V or I, most preferably V

<400> 359

Xaa Gln Xaa Thr Xaa Xaa

1 5

<210> 360

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 360

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser

100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

115

<210> 361

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 361

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys

1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr

20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr

35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser

65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala

115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135 140

<210> 362

<211> 179

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 362

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 363

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<220><221> X2

<222> (6)..(6)

<223> X2 is A or S, preferably A

<220><221> X4

<222> (9)..(9)

<223> X4 is T, K or A, preferably K or A, more preferably K

<400> 363

Ala Ser Ser Pro Gly Xaa Thr Asp Xaa Gln Tyr

1 5 10

<210> 364

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<220><221> X2

<222> (6)..(6)

<223> X2 is A or S, preferably A

<220><221> X3

<222> (7)..(7)

<223> X3 is T or I

<220><221> X4

<222> (9)..(9)

<223> X4 is T, K or A, preferably K or A, more preferably K

<400> 364

Ala Ser Ser Pro Gly Xaa Xaa Asp Xaa Gln Tyr

1 5 10

<210> 365

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<220><221> X3

<222> (7)..(7)

<223> X3 is T or I, preferably I

<220><221> X4

<222> (9)..(9)

<223> X4 is K or A, preferably K

<400> 365

Ala Ser Ser Pro Gly Ala Xaa Asp Xaa Gln Tyr

1 5 10

<210> 366

<211> 120

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 366

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr

 20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe

 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 367

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 367

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Lys Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 368

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 368

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Lys Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 369

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 369

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Arg Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 370

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 370

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Arg Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 371

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 371

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr His Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 373

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Lys Ser Tyr

 20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe

 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 374

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 374

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Arg Ser Tyr

 20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 375

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 375

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro His Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 376

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 376

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Lys Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 377

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 377

Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Lys Tyr Met

<210> 379

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 379

Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met

 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

 35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105

<210> 380

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 380

Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met

 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

 35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 381

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 381

Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 382

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<220><221> X1

<222> (12)..(12)

<223> X1 is A or N

<220><221> X2

<222> (13)..(13)

<223> X2 is E or Q

<220><221> X3

<222> (16)..(16)

<223> X3 is Q or K

<400> 382

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Xaa Xaa Lys Phe Xaa

1 5 10 15

Gly

<210> 383

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 383

Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 384

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified or unmodified human sequence

<400> 384

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5