(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0010251
(43) 공개일자 2023년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 47/65* (2017.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07K 16/24* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C07K 16/30* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6813 (2017.08)
A61K 47/65 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2022-7043582
(22) 출원일자(국제) 2021년05월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/032313
(87) 국제공개번호 WO 2021/231773
국제공개일자 2021년11월18일
(30) 우선권주장
63/024,422 2020년05월13일 미국(US)

(71) 출원인
보넘 테라퓨틱스, 인크.
미국 98102 워싱턴 시애틀 이스틀레이크 애비뉴 이스트 1616 스위트 400
(72) 발명자
멀리건 존 토마스
미국 98103 워싱턴주 시애틀 노스 34쓰 스트리트 454 퍼스트 플로어
오카다 새넌 리
미국 98103 워싱턴주 시애틀 노스 34쓰 스트리트 454 퍼스트 플로어
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

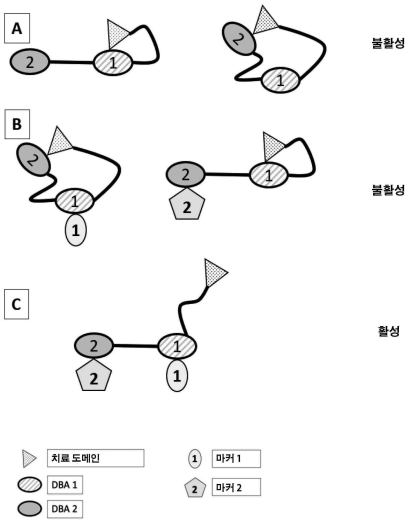
전체 청구항 수 : 총 98 항

(54) 발명의 명칭 **단백질 복합체의 조성물 및 그의 사용 방법**

(57) 요 약

링커에 의해 연결된 센서 도메인 및 치료 도메인을 포함하는 단백질 복합체, 및 이의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 개시내용의 측면에서, 치료 도메인의 활성은 표적 마커에 결합하는 센서 도메인에 대한 의존성을 포함한다.

대 표 도 - 도13



(52) CPC특허분류
A61K 47/6845 (2017.08)
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6879 (2017.08)
A61K 47/6889 (2017.08)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07K 16/244 (2013.01)
C07K 16/246 (2013.01)
(72) 발명자
킬리브루 저스틴 리차드
미국 98103 워싱턴주 시애틀 노스 34쓰 스트리트 454 퍼스트 플로어
홀렌보 다이앤 루이즈
미국 98103 워싱턴주 시애틀 노스 34쓰 스트리트 454 퍼스트 플로어

명 세 서

청구범위

청구항 1

a) 치료 도메인;

b) 링커; 및

c) 센서 도메인

을 포함하는 복합체로서,

치료 도메인은 링커에 의해 센서 도메인에 연결되고,

센서 도메인은 치료 도메인 및 마커에 결합하도록 구성되는 것인 복합체.

청구항 2

제1항에 있어서, 센서 도메인은 마커의 부재 하에 치료 도메인에 결합되는 것인 복합체.

청구항 3

제1항에 있어서, 센서 도메인이 마커에 결합할 때, 치료 도메인은 센서 도메인에 결합하는 것이 차단되는 것인 복합체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료 도메인이 센서 도메인에 결합할 때, 치료 도메인의 활성이 감소되는 것인 복합체.

청구항 5

제1항 또는 제3항에 있어서, 센서 도메인이 마커에 결합할 때, 치료 도메인은 치료적 활성을 나타내도록 구성되는 것인 복합체.

청구항 6

제1항, 제3항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인이 마커에 결합할 때, 치료 도메인은 치료적으로 활성인 복합체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인에 대한 센서 도메인의 친화도는 조건 의존성을 포함하는 것인 복합체.

청구항 8

제7항에 있어서, 조건 의존성은 pH, 온도, 염도, 및 삼투압농도로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 복합체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 항체를 포함하는 것인 복합체.

청구항 10

제9항에 있어서, 항체는 항체 단편 또는 항체 유도체인 복합체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체는 Fc 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체는 동역학 특성을 개선하는 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체는 적어도 12 시간, 24 시간, 또는 48 시간의 혈청 순환 반감기를 포함하는 것인 복합체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체는 복수의 별개로 발현된 서브유닛을 포함하는 것인 복합체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체는 2 개의 중쇄 및 2 개의 경쇄를 포함하는 것인 복합체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체는 제2 치료 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 제2 치료 도메인은 상기 치료 도메인과 상이한 것인 복합체.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 제2 치료 도메인은 상기 치료 도메인과 동일한 것인 복합체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체는 제2 센서 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 센서 도메인 및 상기 제2 센서 도메인은 상기 치료 도메인을 표적화하는 것인 복합체.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 센서 도메인 및 상기 제2 센서 도메인은 상기 치료 도메인에 대해 유사한 친화도를 포함하는 것인 복합체.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 센서 도메인 및 상기 제2 센서 도메인은 적어도 한 자릿수 만큼 상이한 상기 치료 도메인에 대한 친화도를 포함하는 것인 복합체.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 제2 센서 도메인은 마커를 표적화하는 것인 복합체.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 제2 센서 도메인은 마커를 표적화하지 않는 것인 복합체.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 센서 도메인은 제2 마커를 표적화하는 것인 복합체.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 치료 도메인의 활성은, 상기 센서 도메인이 상기 마커에 결합하고 상기 제2 센서 도메인

이 상기 제2 마커에 결합할 때 필요한 것인 복합체.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 마커 및 상기 제2 마커는 동일한 세포 유형과 회합되는 것인 복합체.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 세포 유형은 이환된 세포 유형인 복합체.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 센서 도메인은 상기 치료 도메인을 표적화하지 않는 것인 복합체.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 센서 도메인은 상기 제2 치료 도메인을 표적화하는 것인 복합체.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 제2 센서 도메인은 치료 도메인을 표적화하지 않는 것인 복합체.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체는 조절된 치료 단백질인 복합체.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인은 사이토카인, 케모카인, 항체, 항체 단편, 펩타이드 작용제, 펩타이드 길항제, 효소, 가용성 수용체, 성장 인자, 단백질 독소, 가용성 리간드, 소분자, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것인 복합체.

청구항 34

제9항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항체 단편은 IgG, 단일 도메인 항체 단편, 나노바디, scFab, 또는 단쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는 것인 복합체.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인은 IL-2 수용체 작용제를 포함하는 것인 복합체.

청구항 36

제35항에 있어서, IL-2 수용체 작용제는 IL-2, IL-15, 또는 이들의 변이체 또는 융합체인 복합체.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인은 IFNα, IFNɣ IL-12, IL-4, IL-8, IL-10, IL-15, IL-18, IL-21, TGF 베타, 항-CD3 항체, 항-CD28 항체 또는 리간드, CD40, GITR, OX40, CD137, CD27, 또는 사멸 수용체에 대한 항체 또는 리간드, TGFBR2, VEGF-C, 키누레니나제, IL-7, TNF, MICA, MICB, CD47의 세포외 도메인, 항-CTLA4 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 항-PD-1 항체를 포함하는 것인 복합체.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인은 센서 도메인에 결합하는 것인 복합체.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인, 링커, 및 센서 도메인은 각각 단일 펩타이드로서 발현되는 것인 복합체.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 폴리펩타이드를 포함하는 것인 복합체.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 2 개 내지 200 개의 아미노산 길이를 포함하는 것인 복합체.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 링커의 폴리펩타이드에는 인간 프로테아제 절단 부위가 결여된 것인 복합체.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 센서 도메인의 중쇄에 부착되거나, 센서 도메인의 경쇄에 부착되거나, 센서 도메인의 N-말단과의 융합체이거나, 또는 센서 도메인의 C-말단과의 융합체인 복합체.

청구항 44

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 치료 도메인의 중쇄에 부착되거나, 치료 도메인의 경쇄에 부착되거나, 치료 도메인의 N-말단과의 융합체이거나, 또는 치료 도메인의 C-말단과의 융합체인 복합체.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인의 활성은 센서 도메인에 결합될 때 감소되는 것인 복합체.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인은 센서 도메인에 결합될 때 불활성인 복합체.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 치료 도메인에 결합될 때 치료 도메인의 활성을 차단하는 것인 복합체.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인은, 센서 도메인이 마커에 결합될 때 활성인 복합체.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 마커에 대한 센서 도메인의 친화도는, 치료 도메인에 대한 센서 도메인의 친화도와 같거나 더 큰 것인 복합체.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 마커에 대한 센서 도메인의 친화도는 치료 도메인에 대한 센서 도메인의 친화도보다 적어도 2 배, 5 배, 10 배, 100 배, 1000 배, 10000 배, 또는 100000 배 더 큰 것인 복합체.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 항체 또는 이의 단편인 복합체.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 이중특이성 항체의 하나 또는 둘 모두의 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 53

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 이중특이성 항체의 둘 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 54

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 이중특이성 항체의 3 개 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 55

제52항에 있어서, 이중특이성 항체는, 치료 도메인에 결합할 수 있고 마커에 결합할 수 있는 제1 항원 결합 도메인, 및 마커에 결합할 수 있는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 56

제52항에 있어서, 이중특이성 항체는, 치료 도메인 및 마커에 결합할 수 있는 제1 항원 결합 도메인, 및 제2 마커에 결합할 수 있는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 57

제52항에 있어서, 이중특이성 항체는, 치료 도메인 및 마커에 결합할 수 있는 제1 항원 결합 도메인, 및 치료 도메인 및 제2 마커에 결합할 수 있는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 58

제52항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항체는 단일 치료 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 59

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인은 IFNα이고, 제1 마커는 ATP이며, 제2 마커는 CEA인 복합체.

청구항 60

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 IL-2 수용체 작용제 및 PD-1에 결합하는 것인 복합체.

청구항 61

제58항에 있어서, IL-2 수용체 작용제는 IL-2, IL-15, 또는 이들의 변이체 또는 융합체인 복합체.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 치료 도메인, 마커, 및 제2 마커에 결합하도록 구성되는 것인 복합체.

청구항 63

제62항에 있어서, 센서 도메인의 단일 Fab는 치료 도메인, 마커, 및 제2 마커에 결합하도록 구성되는 것인 복합체.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 센서 도메인은 제3 마커에 결합하도록 구성되는 것인 복합체.

청구항 65

제64항에 있어서, 센서 도메인의 상기 단일 Fab는 상기 제3 마커에 결합하도록 구성되는 것인 복합체.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 IFNα 및 PD-L1에 결합하는 것인 복합체.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 표면 단백질, 세포 표면 마커, 또는 가용성 ATP인 복합체.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 분비된 단백질인 복합체.

청구항 69

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 암 세포에 의해 발현되는 것인 복합체.

청구항 70

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 면역 세포에 의해 발현되는 것인 복합체.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 PD-1인 복합체.

청구항 72

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 PD-L1인 복합체.

청구항 73

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 CEACAM5인 복합체.

청구항 74

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 FAP인 복합체.

청구항 75

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 LRRC15인 복합체.

청구항 76

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 간질 세포에 의해 발현되는 것인 복합체.

청구항 77

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 내피 세포에 의해 발현되는 것인 복합체.

청구항 78

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 대사산물인 복합체.

청구항 79

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 아데노신, AMP, ADP, 또는 ATP인 복합체.

청구항 80

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 마커는 키누레닌인 복합체.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 표 13으로부터 선택된 상보성 결정 영역을 포함하는 것인 복합체.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 표 13으로부터 선택되는 것인 복합체.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 복합체는 표 15로부터 선택되는 것인 복합체.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142 - 서열번호 173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 상보성 결정 영역을 포함하는 것인 복합체.

청구항 85

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 센서 도메인은 서열번호 21 - 서열번호 27, 서열번호 31 - 서열번호 39, 또는 서열번호 127 - 서열번호 141 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 것인 복합체.

청구항 86

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 것인 복합체.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 88

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 투여는 정맥내, 근육내, 또는 피하 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 90

제88항 또는 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 필요로 하는 대상체는 암을 갖는 것인 방법.

청구항 91

제88항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 필요로 하는 대상체는 자가면역 질환을 갖는 것인 방법.

청구항 92

제88항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 필요로 하는 대상체는 바이러스 질환을 갖는 것인 방법.

청구항 93

제88항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 도메인은 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 것인 방법.

청구항 94

제88항 또는 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 필요로 하는 대상체는 포유동물인 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 치료를 필요로 하는 대상체는 인간인 방법.

청구항 96

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 복합체를 코딩하는 재조합 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 97

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 복합체 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 98

제96항의 조성물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 5월 13일에 출원된 미국 가특허 출원 제63/024,422호를 우선권으로 주장하며, 상기 가특허 출원은 그 전체가 전부 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 국소적으로 필요한 많은 유망한 치료제는 전신 투여 시 독성을 나타낸다. 전신으로 전달될 수 있지만 국소적으로 또는 질환에 대한 마커의 존재 하에 치료적 활성을 나타내도록 조절될 수 있는 약물이 필요하다.

발명의 내용

[0004] **개요**

[0005] 다양한 측면에서, 본 개시는 a) 치료 도메인; b) 링커; 및 c) 센서 도메인을 포함하는 복합체로서, 치료 도메인은 링커에 의해 센서 도메인에 연결되고, 센서 도메인은 치료 도메인 및 마커에 결합할 수 있는 것인 복합체를 제공한다.

[0006] 일부 측면에서, 센서 도메인은 마커의 부재 하에 치료 도메인에 결합된다. 일부 측면에서, 치료 도메인은 센서 도메인이 마커에 결합할 때 센서 도메인에 결합하는 것이 차단된다. 일부 측면에서, 치료 도메인의 활성은 센서 도메인에 치료 도메인을 결합할 때 감소된다. 일부 측면에서, 치료 도메인은 센서 도메인이 마커에 결합할 때 치료적 활성을 나타낼 수 있다. 일부 측면에서, 치료 도메인은 센서 도메인이 마커에 결합할 때 치료적으로 활성이다.

[0007] 일부 측면에서, 센서 도메인은 항체를 포함한다. 일부 측면에서, 항체는 항체 단편 또는 항체 유도체이다. 일부 측면에서, 복합체는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 복합체는 동역학적 특성을 개선하는 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 복합체는 2 개의 중쇄 및 2 개의 경쇄를 포함한다.

[0008] 일부 측면에서, 복합체는 2 개의 치료 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 복합체는 2 개의 센서 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 복합체는 조절된 치료 단백질이다. 일부 측면에서, 치료 도메인은 사이토카인, 케모카인, 항체, 항체 단편, 펩타이드 작용제, 펩타이드 길항제, 효소, 가용성 수용체, 성장 인자, 단백질 독소, 가용성 리간드, 소분자, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 항체 또는 항체 단편은 IgG, 단일 도메인 항체 단편, 나노바디, 또는 단쇄 가변 단편(scFv)을 포함한다.

[0009] 일부 측면에서, 치료 도메인은 IL-2 수용체 작용제이다. 일부 측면에서, IL-2 수용체 작용제는 IL-2, IL-15, 또는 이들의 변이체 또는 융합체이다. 일부 측면에서, 치료 도메인은 IFNα, IFNɣ IL-12, IL-4, IL-8, IL-10, IL-15, IL-18, IL-21, TGF 베타, 항-CD3 항체, 항-CD28 항체 또는 리간드, CD40, GITR, OX40, CD137, CD27, 또는 사멸 수용체에 대한 항체 또는 리간드, TGFBR2, VEGF-C, 키누레니나제, IL-7, TNF, MICA, MICB, CD47의 세포외 도메인, 항-CTLA4 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 항-PD-1 항체이다. 일부 측면에서, 치료 도메인은 센서 도메

인에 결합한다.

[0010] 일부 측면에서, 링커는 폴리펩타이드 링커이다. 일부 측면에서, 링커는 2 개 내지 200 개의 아미노산 길이를 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 센서 도메인의 중쇄에 부착되거나, 센서 도메인의 경쇄에 부착되거나, 센서 도메인의 N-말단과의 융합체이거나, 센서 도메인의 C-말단과의 융합체이다. 일부 측면에서, 링커는 치료 도메인의 중쇄에 부착되거나, 치료 도메인의 경쇄에 부착되거나, 치료 도메인의 N-말단과의 융합체이거나, 치료 도메인의 C-말단과의 융합체이다.

[0011] 일부 측면에서, 치료 도메인의 활성은 센서 도메인에 결합될 때 감소된다. 일부 측면에서, 치료 도메인은 센서 도메인에 결합될 때 불활성이다. 일부 측면에서, 센서 도메인은 치료 도메인에 결합될 때 치료 도메인의 활성을 차단한다. 일부 측면에서, 치료 도메인은 센서 도메인이 마커에 결합될 때 활성이다. 일부 측면에서, 마커에 대한 센서 도메인의 친화도는 치료 도메인에 대한 센서 도메인의 친화도와 같거나 이보다 더 크다.

[0012] 일부 측면에서, 마커에 대한 센서 도메인의 친화도는 치료 도메인에 대한 센서 도메인의 친화도보다 적어도 2 배, 5 배, 10 배, 100 배, 1000 배, 10000 배, 또는 100000 배 더 크다.

[0013] 일부 측면에서, 센서 도메인은 항체 또는 이의 단편이다. 일부 측면에서, 센서 도메인은 이중특이성 항체의 하나 또는 둘 모두의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 이중특이성 항체는 치료 도메인에 결합할 수 있고 마커에 결합할 수 있는 제1 항원 결합 도메인, 및 마커에 결합할 수 있는 제2 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 이중특이성 항체는 치료 도메인 및 마커에 결합할 수 있는 제1 항원 결합 도메인, 및 제2 마커에 결합할 수 있는 제2 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 이중특이성 항체는 치료 도메인 및 마커에 결합할 수 있는 제1 항원 결합 도메인, 및 치료 도메인 및 제2 마커에 결합할 수 있는 제2 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 이중특이성 항체는 단일 치료 도메인을 포함한다.

[0014] 일부 측면에서, 치료 도메인은 IFNα이고, 제1 마커는 ATP이고, 제2 마커는 CEA이다. 일부 측면에서, 센서 도메인은 IL-2 수용체 작용제 및 PD-1에 결합한다. 일부 측면에서, IL-2 수용체 작용제는 IL-2, IL-15, 또는 이들의 변이체 또는 융합체이다. 일부 측면에서, 센서 도메인은 IFNα 및 PD-L1에 결합한다.

[0015] 일부 측면에서, 마커는 표면 단백질, 세포 표면 마커, 또는 가용성 ATP이다. 일부 측면에서, 마커는 분비된 단백질이다. 일부 측면에서, 마커는 암 세포에 의해 발현된다. 일부 측면에서, 마커는 면역 세포에 의해 발현된다. 일부 측면에서, 마커는 PD-1이다. 일부 측면에서, 마커는 PD-L1이다. 일부 측면에서, 마커는 CEACAM5이다. 일부 측면에서, 마커는 FAP이다. 일부 측면에서, 마커는 LRRC15이다. 일부 측면에서, 마커는 간질 세포에 의해 발현된다. 일부 측면에서, 마커는 내피 세포에 의해 발현된다. 일부 측면에서, 마커는 대사산물이다. 일부 측면에서, 마커는 아데노신, AMP, ADP, 또는 ATP이다. 일부 측면에서, 마커는 키누레닌이다.

[0016] 일부 측면에서, 센서 도메인은 표 13 또는 표 18로부터 선택된 상보성 결정 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 센서 도메인은 표 13으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 복합체는 표 15로부터 선택된다.

[0017] 일부 측면에서, 센서 도메인은 서열번호 1 - 서열번호 20 또는 서열번호 142 - 서열번호 173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 상보성 결정 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 센서 도메인은 서열번호 21 - 서열번호 27, 서열번호 31 - 서열번호 39, 또는 서열번호 127 - 서열번호 141 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는다. 일부 측면에서, 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 서열번호 289-293 중 어느 하나, 또는 이의 단편에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는다.

[0018] 다양한 측면에서, 본 개시는 임의의 상기 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 다양한 측면에서, 본 개시는 임의의 상기 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 투여는 정맥내, 근육내, 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 측면에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 암을 갖는다. 일부 측면에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 자가면역 질환을 갖는다. 일부 측면에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 바이러스 질환을 갖는다. 일부 측면에서, 치료 도메인은 치료를 필요로 하는 대상체를 치료한다. 일부 측면에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 포유동물이다. 일부 측면에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 인간이다.

[0019] **참조에 의한 인용**

[0020] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공보, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함된다고 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0021] 본 개시의 신규한 특징은 특히 첨부된 청구범위에서 제시된다. 특허 또는 출원 파일은 컬러로 실행된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)이 있는 본 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 필요한 수수료의 지불에 따라 특허청에 의해 제공될 것이다. 본 개시의 특징 및 이점에 대한 더 나은 이해는 본 개시의 원리가 활용되는 예시적인 실시양태를 제시하는 다음의 상세한 설명, 및 첨부 도면을 참고로 하여 얻어질 것이다:

도 1a 및 도 1b는 본 개시의 단백질 복합체의 개략도를 보여준다. 도 1a는 불활성 상태의 예시적인 이중 결합 단백질 복합체를 보여준다. 단백질 복합체는 센서 도메인 및 치료 도메인을 갖는다. 센서 도메인 및 치료 도메인은 링커에 의해 연결된다. 센서 도메인은 치료 도메인에 결합되어 치료 도메인을 불활성화로 만드는 것으로 나타나 있다. 도 1b는 활성 상태의 예시적인 이중 결합 단백질 복합체를 보여준다. 단백질 복합체는 센서 도메인 및 치료 도메인을 갖는다. 센서 도메인 및 치료 도메인은 링커에 의해 연결된다. 센서 도메인은 마커(예를 들어, 종양 마커 또는 다른 질환 마커)에 결합되어 치료 도메인을 활성으로 만드는 것으로 나타나 있다.

도 2는 종양에 결합될 때 활성 상태의 단백질 복합체의 예 및 종양에 결합되지 않을 때 불활성 상태의 단백질 복합체의 예를 보여준다.

도 3은 scFv 항체의 무세포 발현에 사용되는 예시적인 gBlock 서열을 보여준다.

도 4는 후보 PD-L1/IFNα DBA가 IFNα에 결합한다는 것을 보여준다.

도 5는 후보 PD-L1/IFNα DBA가 PD-L1에 결합하는 것을 보여준다.

도 6은 후보 PD-L1/IFNα DBA에 의한 IFNα의 IFNAR 결합의 억제를 보여준다.

도 7은 IFNα가 서열번호 24 및 서열번호 26의 후보 PD-L1/IFNα DBA에 대한 결합에 대해 PD-L1과 경쟁할 수 있음을 보여준다.

도 8은 사이토카인 치료 도메인 및 DBA를 포함하는 단백질 복합체(좌측) 및 상기 단백질 복합체의 서열(우측)의 개략도를 보여준다.

도 9a 내지 도 9f는 하나 이상의 센서 도메인 및 하나 이상의 치료 도메인을 포함하는 본 개시의 다른 단백질 복합체의 개략도를 도시한다.

도 10은 2 개의 예시적인 PD-L1/IFNα DBA 사이토카인 단백질 복합체(C08 IFNα 및 B09 IFNα, 각각 서열번호 57 - 서열번호 58 및 서열번호 59 - 서열번호 60)에 의한 인터페론 신호전달이 2 개의 대조 IFNα-항체 단백질 복합체(항-HER2 IFNα 및 항-PD-L1 IFNα, 각각 서열번호 63 - 서열번호 64 및 서열번호 61 - 서열번호 62)와 비교하여 감소된다는 것을 보여준다.

도 11은 5 개의 예시적인 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 단백질 복합체(2_A08, 2_A11, 2_B05, 2_B07, 및 7_A04, 각각 서열번호 67 - 서열번호 68, 서열번호 69 - 서열번호 70, 서열번호 71 - 서열번호 72, 서열번호 73 - 서열번호 74 및 서열번호 75 - 서열번호 76)에 의한 IL-2 신호전달이 대조 IL-2-항-HER2 단백질 복합체(서열번호 65 - 서열번호 66)와 비교하여 감소된다는 것을 보여준다.

도 12는 예시적인 PD-L1/IFNα DBA-사이토카인 단백질 복합체의 PD-L1 조절된 IFNα 활성을 보여준다.

도 13a 내지 도 13c는 둘 모두의 센서 도메인이 치료 도메인의 활성을 허용하기 위해 이들의 표적 마커에 결합해야 하도록 치료 도메인 및 2 개의 센서 도메인을 포함하는 이중특이성 항체의 개략도를 보여준다.

도 14a 내지 도 14c는 본 개시에 부합하는 면역글로불린-함유 단백질 복합체를 예시한다.

도 15a 내지 도 15d는 PD-1-Fc 또는 IgG1 대조 단백질로 코팅된 웰에서 도 14a에 도시된 구조를 포함하는 IL-2-연결 단백질 복합체의 IL-2 활성을 제공한다. 활성은 HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포(이의 IL-2 수용체의 활성화 시 검출 가능한 색 변화를 일으키는 조작된 인간 신장 세포주)로부터의 630 nm 신호의 성장으로서 측정되었다. 도 15a는 PD-1/IL-2 DBA-IL-2 복합체의 IL-2 활성을 제공한다. 도 15b는 항-Her2 항체-IL-2 복합체의 IL-2 활성을 제공한다. 도 15c는 항-IL-2 항체-IL-2 복합체의 활성을 제공한다. 도 15d는 항-PD-1 항체-IL-2 복합체의

활성을 제공한다.

도 16a 내지 도 16f는 PD-1-Fc 또는 IgG1 대조 단백질로 코팅된 웰에서 도 14b에 도시된 구조를 포함하는 단백질 복합체의 IL-2 활성을 제공한다. 활성은 HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포로부터의 630 nm 신호의 성장으로서 측정되었다. 도 16a 내지 도 16c는 3 개의 상이한 PD-1/IL-2 DBA-IL-2 복합체의 IL-2 활성을 제공한다. 도 16d는 항-PD-1 항체-IL-2 복합체의 활성을 제공한다. 도 16e는 항-Her-2 항체-IL-2 복합체의 활성을 제공한다. 도 16f는 항-IL-2 항체-IL-2 복합체의 활성을 제공한다.

도 17a 내지 도 17f는 PD-1-Fc 또는 IgG1 대조 단백질로 코팅된 웰에서 도 14c에 도시된 구조를 포함하는 단백질 복합체의 IL-2 활성을 제공한다. 활성은 HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포로부터의 630 nm 신호의 성장으로서 측정되었다. 도 17b 내지 17d는 Fab 아암에 항-PD-1 도메인 및 Fc 아암 상에 PD-1/IL-2 DBA scFv를 포함하는 2 개의 PD-1/IL-2 DBA 복합체에 대한 결과를 제공한다. 도 17a, 도 17c, 및 17e 내지 도 17h는 대조 단백질 복합체에 대한 결과를 제공한다.

도 18은 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체('2B07 IL-2 mut') 및 2 개의 대조 복합체의 야생형 마우스의 혈액 중 혈청 농도 감소의 비율을 제공한다.

도 19a 내지 도 19d는 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체('2B07 IL-2 mut') 및 2 개의 대조 복합체로 처리한 지 5 일 후에 야생형 마우스로부터 수집된 혈액 및 비장 조직에서 $CD8^+$ T 세포 및 NK 세포 수를 제공한다.

도 20은 마우스에서 종양 세포 이식 후 일수의 함수로서 종양 부피 측정을 제공한다. 마우스는 PD-1/IL-2 DBA-IL-2 복합체, IL-2가 결여된 PD-1/IL-2 DBA 복합체, 또는 이소형 대조의 다양한 정맥내 용량을 투여받았다.

도 21a 내지 도 21f는 6 개의 개별 DBA PDL1-IFN 변이체에 대한 PD-L1의 존재(삼각형) 및 부재(사각형)에서의 IFNαR2 결합에 대한 결과를 제공한다.

도 22a 내지 도 22h는 5 개의 PD-L1/IFNα DBA-사이토카인 복합체 및 3 개의 대조 복합체에 의한 IFNαR2 결합을 제공한다.

도 23a 내지 도 23d는 4 개의 개별 항-PD-L1 및 항-IL-15 DBA에 의한 PD-L1 및 IL-15 결합의 ELISA 측정치를 제공한다.

도 24a 내지 도 24f는 4 개의 scFv DBA-IL-15 복합체 및 2 개의 단일특이성 항-IL-15 항체 IL-15 복합체에 대한 HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포 비색 반응에 의해 측정된 바와 같은 IL-15 활성을 제공한다.

도 25a 내지 도 25d는 2 개의 DBA-IL-15 복합체 및 PDL1-IFN DBA 대조 단백질 복합체에 대한 HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포 비색 반응에 의해 측정된 바와 같은 IL-15 활성을 제공한다.

도 26은 CEA에 결합하는 5 개의 이중-결합 scFv에 대한 ELISA 결합 데이터를 보여준다.

도 27a 내지 도 27f는 3 개의 DBA-사이토카인 단백질 복합체, IFNα 단일특이적 결합 scFv, 및 2 개의 비-IFNα 결합 scFv에 의한 IFNαR2 결합을 입증한다.

도 28a는 LRRC15에 대한 6 개의 scFv의 ELISA 결합 데이터를 제공한다. 도 28a로부터의 결과는 도 28b에 요약되어 있다.

도 29a 내지 도 29f는 4 개의 LRRC15-IFN-α DBA-IFNα 복합체 및 2 개의 대조 복합체에 의한 IFNαR2 결합을 요약한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] **상세한 설명**

[0023] 본 개시는 단백질 복합체의 조성물 및 이의 사용 방법을 제공한다. 유망한 치료제는 종종 유해한 부작용, 또는 전신 표적내 독성으로 인해 실현될 수 없다. 관련 세포 및 표적이 존재하는 경우, 국소적으로 치료 효능을 특이적으로 나타내는 단백질 복합체가 본원에 제공된다. 또한, 본 개시의 단백질 복합체는 자가-조절되어, 특정 마커의 부재 하에 불활성으로 유지되고 특정 마커의 존재 하에 활성화된다. 본원에 개시된 단백질 복합체는 링커를 통해 치료 도메인(예를 들어, 사이토카인, 치료 항체 도메인, 수용체, 리간드)에 연결된 센서 도메인(예를 들어, 항체 또는 scFv)을 포함할 수 있다. 센서 도메인은 마커 및 치료 도메인이 센서 도메인에 대한 결합에 대해 경쟁하도록 치료 도메인 및 특정 마커에 대해 친화도를 갖는 이중 결합 단백질일 수 있다. 일부 실시양태에

서, 이중 결합 단백질은 이중 결합 항체이다. 마커의 부재 하에, 센서 도메인은 치료 도메인에 결합하여, 치료 도메인이 활성을 발휘할 수 없게 만든다. 센서 도메인이 마커에 결합될 때, 치료 도메인은 결합되지 않고 활성을 발휘할 수 있다. 일부 실시양태에서, 복합체에 의한 치료적 활성의 조절은 가역적일 수 있으며, 즉, 센서 도메인이 마커로부터 해리될 때, 센서 도메인은 치료 도메인에 결합하여 치료 도메인이 다시 한 번 활성을 발휘할 수 없게 만들 수 있다. 따라서, 본 개시의 단백질 복합체는 마커의 존재 하에 치료 도메인을 조절하고, 마커에 결합하고, 치료 도메인을 활성으로 만드는 센서 도메인을 포함한다. 약학적 제형을 포함하는 다양한 구조 및 조성의 단백질 복합체가 본원에 개시된다. 또한, 단백질 복합체를 대상체에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0024] 본원에서 사용되는 "마커"는 본원에 개시된 단백질 복합체의 센서 도메인에 의해 결합되는 모이어티를 지칭할 수 있다. "마커"의 비-제한적인 예는 단백질, 단백질 변형, 탄수화물, 대사산물, 또는 항체에 의해 결합될 수 있는 임의의 다른 분자를 포함한다. 마커는 또한 질환-특이적 마커, 예컨대, 질환 상태(예를 들어, 암)의 분자 마커를 지칭할 수 있다.

[0025] 본원에서 사용되는 "표적"은 본원에 개시된 단백질 복합체의 치료 도메인이 작용할 수 있는 분자를 지칭할 수 있다. "표적"의 비-제한적인 예는 사이토카인 수용체, 사이토카인, 리간드, 효소 기질, 또는 치료 도메인에 의해 접촉될 때 단백질 복합체가 투여된 대상체(예를 들어, 인간 또는 비-인간 인간 동물)에 치료적 영향을 갖는 임의의 다른 분자를 포함한다.

[0026] 본원에서 사용되는 "항체"는 항체 가변 도메인의 일부 또는 전부를 함유하는 항체, 항체 유도체, 또는 이의 단편(들)을 지칭할 수 있다.

[0027] 용어 "재조합 핵산"은 자연 발생적이지 않은 뉴클레오타이드 서열을 갖는 합성 핵산을 지칭한다. 재조합 핵산은 실험실에서 합성될 수 있다. 재조합 핵산은 효소적 제한 분해, 결찰, 및 DNA 클로닝과 같은 DNA의 효소적 변형을 이용함으로써 재조합 DNA 기술을 사용함으로써 제조된다. 본원에서 사용되는 재조합 핵산은 DNA, 또는 RNA일 수 있다. 재조합 DNA는 시험관내에서 전사되어 메신저 RNA(mRNA)를 생성할 수 있고, 재조합 mRNA는 분리되고, 정제되고, 세포를 형질감염시키는 데 사용될 수 있다. 재조합 핵산은 단백질 또는 폴리펩타이드를 코딩할 수 있다. 적합한 조건 하에 재조합 핵산은 살아있는 세포에 혼입될 수 있고, 살아있는 세포 내부에서 발현될 수 있다. 본원에서 사용되는 핵산의 "발현"은 일반적으로 핵산의 전사 및/또는 번역을 지칭한다. 핵산 발현의 산물은 일반적으로 단백질이지만 mRNA일 수도 있다. 재조합 핵산이 혼입된 세포에서 재조합 핵산에 의해 코딩된 mRNA의 검출은 핵산이 세포에서 "발현"된다는 긍정적인 증거로 간주된다.

[0028] 핵산을 세포에 삽입 또는 혼입시키는 과정은 형질전환, 형질감염 또는 형질도입을 통해 이루어질 수 있다. 형질전환은 박테리아 세포에 의한 외래 핵산의 흡수 과정이다. 이러한 과정은 플라스미드 DNA의 증식, 단백질 생산, 및 다른 적용에 적합하다. 형질전환은 재조합 플라스미드 DNA를 환경으로부터 세포외 DNA를 흡수하는 적격 박테리아 세포에 도입한다. 일부 박테리아 종은 특정 환경 조건에서 자연적으로 적격이지만, 적격은 실험실 환경에서 인위적으로 유도된다. 형질감염은 DNA, RNA, 또는 항체와 같은 소분자를 진핵 세포로 강제 도입하는 것이다. 생애를 혼란스럽게 하기 위해, '형질감염'은 또한 박테리아 세포에 박테리오파지를 도입하는 것을 지칭한다. '형질도입'은 표적 세포로의 재조합 바이러스 벡터 입자의 도입을 나타내기 위해 주로 사용되는 반면, '감염'은 야생형 바이러스에 의한 인간 또는 동물의 자연 감염을 지칭한다.

[0029] **단백질 복합체**

[0030] 본 개시는 치료적 활성을 자가-조절할 수 있는 복합체를 제공한다. 본 개시의 단백질 복합체는 센서 도메인 및 치료 도메인을 포함할 수 있다. 센서 도메인 및 치료 도메인은 링커에 의해 연결될 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인의 활성을 조절할 수 있다. 치료 도메인의 활성의 조절은 치료 도메인에 대한 센서 도메인의 결합을 포함하여, 치료 도메인이 치료적 활성을 발휘할 수 없게 만들 수 있다. 치료 도메인의 활성의 조절은 센서 도메인이 마커에 결합할 때 센서 도메인에 의한 치료 도메인의 결합 해제 또는 방출을 추가로 포함할 수 있다. 마커는 질환과 관련된 세포에 의해 발현될 수 있다. 예를 들어, 질환은 암일 수 있고, 세포는 종양 세포일 수 있고, 마커는 종양 세포 상에서 발현되는 종양-특이적 마커일 수 있다. 따라서, 본 개시의 단백질 복합체는 치료 도메인의 센서 도메인-의존적 활성이 심지어 단백질 복합체의 전신 투여에도 국소화된 활성을 가능하게 하기 때문에 우수한 약물 후보이다. 그 자체로 투여되는 치료 도메인과 비교하여, 본 개시의 단백질 복합체는 치료 도메인의 조절된 치료적 활성을 나타낸다. 결과적으로, 그 자체로 투여되는 유리 치료 도메인과 비교하여, 본 개시의 단백질 복합체는 감소된 전신-표적내 독성을 나타낸다.

[0031] 본 개시의 단백질 복합체는 Fc 영역을 가질 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 동역학적 특성을 개선하는 도메인을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 단백질 복합체는 반감기 연장제, 예컨대, Fc 영역, 알부민, PEG, 또는 다른 양쪽이온성 폴리머에 추가로 커플링될 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 2 개의 중쇄 및 2 개의 경쇄를 가질 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 2 개의 중쇄 및 1 개의 경쇄를 가질 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 다수의 센서 도메인 및 다수의 치료 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 단백질 복합체는 2 개의 센서 도메인 및 2 개의 치료 도메인을 포함할 수 있고, 이들 모두는 연결되고 2 개의 치료 도메인은 2 개의 센서 도메인에 결합된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 단백질 복합체는 2 개의 센서 도메인 및 1 개의 치료 도메인을 포함할 수 있고, 이들 모두는 연결되고 치료 도메인은 둘 모두의 센서 도메인 또는 2 개의 센서 도메인 중 단지 하나에 결합할 수 있다.

[0032] 일부 실시양태에서, 마커는 세포 표면 단백질과 같은 표면 단백질일 수 있다. 마커는 또한 가용성 ATP일 수 있다. 일부 실시양태에서, 마커는 분비된 단백질일 수 있다. 예를 들어, 분비된 단백질은 종양 세포를 증식시킴으로써 방출되는 단백질일 수 있다. 일부 실시양태에서, 마커는 암 세포에 의해 발현될 수 있다. 마커는 면역 세포에 의해 발현될 수 있다. 마커는 간질 세포에 의해 발현될 수 있다. 마커는 내피 세포에 의해 발현될 수 있다. 예시적인 마커는 PD1, PD-L1, CEACAM5, FAP, LRRC15, 대사산물, 아데노신, AMP, ADP, ATP, 또는 키누레닌을 포함한다. 다른 마커는 CRIPTO, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, 당단백질 NMB, CanAg, HER2(ErbB2/Neu), CD56(NCAM), CD70, CD79, CD138, PSCA, PSMA(전립선 특이적 막 항원), BCMA, E-셀렉틴, EphB2, 멜라노트랜스페린, Muc16 및 TMEFF2, 또는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 제10,561,739호에 기재된 임의의 다른 마커를 포함할 수 있다. 다른 마커는 또한 BMPR1B, E16, STEAP1, 0772P, MPF, Napi3b, Sema 5b, PSCA hlg, ETBR, MSG783, STEAP2, TrpM4, CD21, CD79b, FcRH2, NCA, MDP, IL20Rα, 브레비칸, EphB2R, ASLG659, PSCA, GEDA, BAFF-R, CD79a, CXCR5, HLA-DOB, P2X5, CD72, FCRHI, IRTA2, 또는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 WO 2005/082023호에 기재된 임의의 다른 마커를 포함할 수 있다.

[0033] 일부 실시양태에서, 치료 도메인에 대한 센서 도메인의 결합 대 마커에 대한 센서 도메인의 결합은 치료 도메인에 대한 센서 도메인의 상대적 친화도에 의해 조절된다. 일부 실시양태에서, 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 센서 도메인의 해리 상수보다 낮은 마커에 대한 해리 상수(Kd)를 가질 수 있다. 따라서, 센서는 치료 도메인보다 마커에 대해 더 높은 친화도(더 낮은 Kd)을 가질 수 있다. 본 개시의 센서 도메인은, 예를 들어, 친화도 성숙에 의해 치료 도메인보다 마커에 대해 더 높은 친화도(더 낮은 해리 상수)을 갖도록 조작될 수 있다. 마커의 부재 하에, 본 개시의 센서 도메인은 치료 도메인이 센서 도메인에 의해 결합되도록 치료 도메인에 대해 충분히 높은 친화도를 가질 수 있다. 마커의 존재 하에, 마커에 대한 센서 도메인의 친화도는 충분히 높고(낮은 해리 상수), 따라서 마커는 센서 도메인에 대한 결합에 대해 치료 도메인을 능가한다. 결과적으로, 평형 결합은 센서 도메인이 치료 도메인에 결합된 상태에서 치료 도메인이 비결합되고 센서 도메인이 마커에 결합하는 상태로 전환된다.

[0034] 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 2 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 5 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 10 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 15 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 20 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 25 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 30 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 35 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 40 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 45 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 50 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 60 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 70 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 80 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 90 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 100 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 150 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 200 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 250 배 더 높은 마

커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 300 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 350 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 400 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 450 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 500 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 1000 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 10000 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 100000 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 2 배 내지 10 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 10 배 내지 20 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 20 배 내지 30 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 30 배 내지 40 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 40 배 내지 50 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 50 배 내지 100 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 100 배 내지 150 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 150 배 내지 200 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 200 배 내지 250 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 250 배 내지 300 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 300 배 내지 350 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 350 배 내지 400 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 400 배 내지 450 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 450 배 내지 500 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 500 배 내지 1000 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 10 배 내지 80 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 30 배 내지 70 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 40 배 내지 60 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 20 배 내지 50 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 10 배 내지 1000 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 70 배 내지 500 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 100 배 내지 500 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 500 배 내지 750 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 250 배 내지 750 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 1000 배 내지 100000 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다. 센서 도메인은 치료 도메인에 대한 친화도보다 적어도 2 배 내지 100000 배 더 높은 마커에 대한 친화도를 가질 수 있다.

[0035] 본 개시의 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 본원에 개시된 CDR 중 어느 하나에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 상보적 결정 영역(CDR)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 92%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 본 개

시의 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나를 갖는 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다.

[0036] 단백질 복합체, 또는 이의 단편은 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나, 또는 이의 단편에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나, 또는 이의 단편에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나, 또는 이의 단편에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나, 또는 이의 단편에 대해 적어도 92%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나, 또는 이의 단편에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나, 또는 이의 단편에 대해 적어도 97%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나, 또는 이의 단편에 대해 적어도 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나, 또는 이의 단편이다.

[0037] 본 개시의 단백질 복합체는 서열번호 41, 서열번호 44, 서열번호 80 - 서열번호 112, 서열번호 174-175, 서열번호 181-182, 서열번호 195-196, 서열번호 205-206, 서열번호 210-212, 서열번호 220-223, 서열번호 226-231, 서열번호 259-261, 서열번호 266-282, 또는 서열번호 289-293 중 어느 하나 또는 이의 단편에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 갖고, 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252 중 어느 하나에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR을 가질 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 임의의 조합 또는 순서로 배열된 서열번호 1 - 서열번호 20, 서열번호 142-173, 또는 서열번호 238-252로부터 선택된 CDR을 가질 수 있다.

[0038] 임의의 상기의 단편은 센서의 기능적 결합 도메인 또는 치료제의 임의의 기능적 치료 도메인을 보유할 수 있다. 예를 들어, 이중 결합 항체 단백질 복합체는 마커 및 치료 도메인에 결합할 수 있는 전체 항체 또는 항체의 영역을 갖는 단편을 포함할 수 있다. 후자의 경우, 단편은 마커 및 치료 도메인에 결합할 수 있는 scFv일 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체의 예시적인 서열은 하기 표 1에 제시되어 있다.

[0039] **표 1 - 예시적인 단백질 복합체**

SEQ ID NO	서열	설명
SEQ ID NO: 41	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISL FSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHE MIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELY QQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVR KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSF SLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFSNYYVHWVRQAPGQGLEWMGWMDPNS GGTGYAHQFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLV TVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQS PSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTK VEIKGKPIPNPLLGLDST	PD-L1/IFNα scFv 센서 도메인 및 IFNα 치료 도메인을 갖는 DBA/사이토카인 복합체를 포함하는 단백질 복합체 scFv_IFN-중쇄_GS20_PDL1-IFN_1A05_H_I39V_S58P_Q69H_K70Q
SEQ ID NO: 42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT KNYMHWVRQAPGQGLEWLGWVSPDSGYTG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCTTDLLSLELDDAFDIWGQGTMVTV SSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKL EIKPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPI QHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKP KGSVRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCAV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHE GLHNHHTTKSFSRTPGK	PD-L1 항체 센서 도메인 및 IFNα 치료 도메인을 갖는 DBA/사이토카인 복합체를 포함하는 단백질 복합체, 여기서, DBA 는 scFv 임 PDL1-IFN_uIFN_2D10scFv_KiH_PDL1-IFN_1A05_H_N36G_Pep1
SEQ ID NO: 43	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLK DRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQI FNLFSTKDSSAAWDETLLDKFCTELYQQLND LEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFR RITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTN LQERLRRKEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG YYIHWVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSAK TTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYF PEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLS SSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI EPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKI	PD-L1 결합 도메인 및 IFNα 치료 도메인을 갖는 DBA/사이토카인 복합체를 포함하는 단백질 복합체의 제 1 중쇄 PDL1-IFN_uIFN_2D10sc

[0040]

SEQ ID NO	서열	설명
	KDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQ HQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPK GSVRAPQVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVT DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHE GLHNHHTTKSFSRTPGK	Fv_KiH_PDL1-IFN_1A05_H_N36G_Pep2
SEQ ID NO: 44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYL NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSG GASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNG VLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERH NSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	PD-L1 scFv 센서 도메인 및 IFNα 치료 도메인을 갖는 DBA/사이토카인 복합체를 포함하는 단백질 복합체의 경쇄 PDL1-IFN_uIFN_2D10scFv_KiH_PDL1-IFN_1A05_H_N36G_Pep3
SEQ ID NO: 303	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSN SGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDT AVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSV YPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV TSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGP TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLM ISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWM SGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAP QVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDI YVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMY SKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTR YYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGYASYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSASGGGGSGG GGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSIGRWLAWYQQKPGKAPKLLIYSAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYNRFPVTFGPGTKVDIK	PD1-IL2_3x_Cterm_Nivo_2B07_H_H37Y_L_A107Y_S109R; AF4505_pep2
SEQ ID NO: 304	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSN SGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDT AVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSV YPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL	PD1-IL2_3x_Cterm_Nivo_704var AF4504_pep2

[0041]

SEQ ID NO	서열	설명
	TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV TSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGP TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLM ISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWM SGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAP QVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDI YVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMY SKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTR YYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRAGYTSY ALKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCTSGWDVWGQGTLVTVSSASGGGGS GGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSFPVTFGQGTKVEIK	
SEQ ID NO: 181	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTDMLTFEFYMPKKATELKHLQCLEREL KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSII STLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTRYYVHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGYASYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA AGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSL SSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQ SITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCK CPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTC VVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQT HREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPP PEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTN NGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSR TPGK	PD1- IL2_3x_Asym_PD1 - IL2_2B07_H_H37Y _L_W38Y_A107Y
SEQ ID NO: 182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTRYYVHWV RQAPGQGLEWMGIINPSGGYASYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVS SAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVT LTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPS QSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPN AAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDV QISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQ VYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNN	PD1- IL2_3x_Asym_PD1 - IL2_2B07_H_H37Y _L_W38Y_A107Y

[0042]

SEQ ID NO	서열	설명
	GKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGGSHHHHH H	
SEQ ID NO: 183	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDM LTFEFYMPKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNF HLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPRAGYTSYALKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCTSGWDVWGQGTLVTVSS AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPS QSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPN AAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDV QISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQ VYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNN GKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERN SYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK	PD1-IL2_3x_Asym_PD1-IL2_7A04_H_M115W_L_Q68D
SEQ ID NO: 184	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHW VRQAPGQGLEWMGIINPRAGYTSYALKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTSGWDVWGQGTLV TVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPE PVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSST WPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCP APNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSED DPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVR APQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGGSHH HHHH	PD1-IL2_3x_Asym_PD1-IL2_7A04_H_M115W_L_Q68D

[0043]

[0044] **A.센서 도메인**

[0045] 본 개시의 단백질 복합체는 센서 도메인을 포함한다. 센서 도메인은 제1 모이어티의 존재를 감지하고 제2 모이어티를 조절할 수 있는 임의의 단백질일 수 있고, 여기서 제1 모이어티는 마커(예를 들어, 종양 세포 마커)이고 제2 모이어티는 치료 도메인(예를 들어, 사이토카인 치료 도메인)이다. 예를 들어, 본 개시는 제1 모이어티에 결합하고 제2 모이어티의 활성을 차단할 수 있는 항체 또는 항체 단편일 수 있는 센서 도메인을 제공하며, 여기서 제1 모이어티는 마커(예를 들어, 종양 마커)이고, 제2 모이어티는 치료 도메인(예를 들어, 사이토카인 치료 도메인)이다. 제1 모이어티의 부재 하에, 센서 도메인은 제2 모이어티에 결합한다. 제1 모이어티가 시스템에 도입되는 경우, 센서 도메인은 제1 모이어티에 결합하고 제2 모이어티를 결합 해제한다. 따라서, 제2 모이어티의 결합 및 결합 해제는 가역적이다. 센서 도메인은 치료 도메인에 결합하고 이것이 이의 표적(예를 들어, 수용체, 리간드, 또는 기질)에 결합하는 것을 방지함으로써 치료 도메인의 활성을 불활성화시키거나 차단한다. 센서 도메인은 마커의 결합 시 이의 표적에 작용하도록 이를 방출함으로써 치료 도메인을 조절한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 센서 도메인은 이중 결합 단백질, 예컨대, 이중 결합 항체이다. 이중 결합 단백질은 마커 및 치료 도메인에 결합할 수 있다. 본 개시의 이중 결합 단백질은 마커 및 치료 도메인에 결합하도록 선택되거나 조작될 수 있다. 이중 결합 단백질은 치료 도메인과 비교하여 마커에 대해 더 높은 친화도를 가질 수 있다. 이중 결합 단백질은 치료 도메인과 비교하여 마커에 대해 더 높은 친화도를 갖도록 친화도 성숙될 수 있다.

[0047] 일부 실시양태에서, 센서 도메인은 항체이다. 센서 도메인은 또한 항체의 단편일 수 있다. 본원에 개시된 센서 도메인에 부합하는 항체의 단편은 마커와 치료 도메인 둘 모두에 대해 이중 결합을 나타내는 능력을 보유한다. 이중특이성 항체의 하나 또는 둘 모두의 도메인은 본 개시의 단백질 복합체의 센서 도메인일 수 있다. 이중특이성 항체가 사용되는 경우, 이중특이성 항체는 치료 도메인 및 마커에 결합할 수 있는 제1 항원 결합 도메인을 포함할 수 있고, 또한 마커에 결합할 수 있는 제2 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이중특이성 항체는 치료 도메인 및 제1 마커에 결합하는 제1 항원 결합 도메인, 및 제2 마커에 결합하는 제2 항원

결합 도메인을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이중특이성 항체는 치료 도메인 및 제1 마커에 결합하는 제1 항원 결합 도메인, 및 치료 도메인 및 제2 마커에 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 항원 결합 도메인은 동일한 치료 도메인에 결합할 수 있다(도 13).

[0048] 일부 실시양태에서, 2 개의 센서 도메인은 링커에 의해 2 개의 항체 도메인에 부착된 단일 IFNα 도메인에 결합할 수 있고; CEA(제1 마커) 및 IFNα 도메인에 결합할 수 있는 제1 항체 도메인과 ATP(제2 마커) 및 IFNα 도메인에 결합할 수 있는 제2 항체 도메인에 의해 IFNα가 CEA 및 ATP의 존재 하에서만 이의 수용체에 결합할 수 있다(도 13).

[0049] 일부 실시양태에서, 센서 도메인은 항-PD1 또는 항-PDL1 항체 또는 이의 단편(예를 들어, PD1 또는 PD-L1에 결합하는 scFv)이다. 일부 실시양태에서, 센서 도메인은 표면 단백질, 예컨대, 세포 표면 단백질, 가용성 ATP, 분비 단백질, PD1, PD-L1, CEACAM5, FAP, LRRC15, 대사산물, 아데노신, AMP, ADP, ATP, 또는 키누레닌, 또는 CRIPTO, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, 당단백질 NMB, CanAg, HER2(ErbB2/Neu), CD56(NCAM), CD70, CD79, CD138, PSCA, PSMA(전립선 특이적 막 항원), BCMA, E-셀렉틴, EphB2, 멜라노트랜스페린, Muc16 및 TMEFF2, BMPR1B, E16, STEAP1, 0772P, MPF, Naρi3b, Sema 5b, PSCA hlg, ETBR, MSG783, STEAP2, TrpM4, CD21, CD79b, FcRH2, NCA, MDP, IL20Rα, 브레비칸, EphB2R, ASLG659, PSCA, GEDA, BAFF-R, CD79a, CXCR5, HLA-DOB, P2X5, CD72, FCRHI, IRTA2, 시알산, 또는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 제US 10,561,739호 또는 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 제WO 2005/082023호에 기재된 임의의 다른 마커를 포함하는 마커에 결합한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 센서 도메인은 조건-의존적 표적 친화도를 포함한다. 다양한 암 세포 유형을 포함하는 많은 세포 유형은 건강한 세포와 구별되는 특정 세포외 및 조직-특이적 미세환경을 생성한다. 최근, 세포외 나트륨 고갈과 특정 뇌암 사이의 연관성에 상당한 관심이 집중되었다. 추가 예로서, 일부 암은 막 양성자화 및 입체형태 패턴의 변화에 영향을 미칠 수 있는 낮은 pH 미세환경을 생성한다. 따라서, 센서 도메인은 특정 조건의 존재 하에 표적 마커에 대한 향상된 친화도를 포함할 수 있다. 센서 도메인은 pH, 온도, 염도, 삼투압, 또는 이들의 임의의 조합에 반응성일 수 있다. 예를 들어, 센서 도메인은 특정 조건의 존재 하에 표적 분자에 대해 한 자릿수 더 큰 친화도 또는 치료 도메인에 대해 한 자릿수 더 낮은 친화도를 포함할 수 있다. 특정 조건은 센서(예를 들어, 센서의 전하 또는 입체형태), 표적(예를 들어, 표적의 전하 또는 용해도), 또는 둘 모두에 영향을 미칠 수 있다.

[0051] **B.치료 도메인**

[0052] 본 개시의 단백질 복합체는 치료 도메인을 포함한다. 본 개시의 치료 도메인은 링커를 통해 센서 도메인에 연결되어 단백질 복합체를 형성한다. 치료 도메인은 표적에 결합함으로써 치료적 활성을 발휘할 수 있다. 예를 들어, 치료 도메인은 사이토카인일 수 있고 이의 표적은 수용체 표적일 수 있다. 사이토카인이 이의 수용체 표적에 결합하면, 사이토카인은 세포 증식, 활성화, 분화를 조절할 수 있고/있거나 항종양 또는 항바이러스 활성을 발휘할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체에 부합되는 치료 도메인은 사이토카인, 케모카인, 항체, 항체 단편, 펩타이드 작용제, 펩타이드 길항제, 효소, 가용성 수용체, 성장 인자, 단백질 독소, 가용성 리간드, 소분자, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, Fab, F(ab)'2, 단일 도메인 항체 단편(예를 들어, 나노바디), 디아바디, scFab, scFv, $(scFv)_2$, 또는 임의의 단편(예를 들어, Fc 도메인 또는 CH 도메인) 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0053] 일부 실시양태에서, 본 개시의 단백질 복합체는 IL-2 수용체 작용제, IL-12 수용체 작용제, 또는 IFNα, 또는 이들 사이토카인의 변이체 또는 융합체를 포함하는 치료 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 도메인은 IFNα, IFNɣ IL-12, IL-4, IL-8, IL-10, IL-15, IL-18, IL-21, TGF 베타, 항-CD3 항체, 항-CD28 항체 또는 리간드, CD40, GITR, OX40, CD137, CD27, 또는 사멸 수용체에 대한 항체 또는 리간드, TGFBR2, VEGF-C, 키누레니나제, IL-7, TNF, MICA, MICB, CD47의 세포외 도메인, 항-CTLA4 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 항-PD-1 항체일 수 있다. 치료 도메인은 또한 임의의 상기 언급된 모이어티의 단편일 수 있다. 단편은 이의 표적(예를 들어, IL-2 수용체)에 대한 결합에 필요한 모이어티의 기능적 영역 및 활성에 필요한 임의의 기능적 영역을 보유한다.

[0054] **C.링커**

[0055] 본원에 개시된 단백질 복합체는 링커를 포함할 수 있다. 링커는 센서 도메인 및 치료 도메인과 같은 2 개의 도메인을 연결할 수 있다. 링커는 센서 도메인의 두 부분, 예를 들어, 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 연결할 수 있다. 다양한 링커는 본 개시의 단백질 복합체에 부합한다. 일부 실시양태에서, 링커는 아미노산 링커 또는 화학적 링커일 수 있다.

[0056] 링커는 안정한 링커일 수 있다. 예를 들어, 링커는 센서 도메인이 마커에 결합할 때에도 치료 도메인과 센서 도메인 사이의 연결을 유지할 수 있고, 이에 의해 센서 도메인으로부터 치료 도메인을 결합 해제할 수 있다. 예를 들어, 센서 도메인이 치료 도메인을 결합 해제할 수 있지만, 치료 도메인은 링커를 통해 센서 도메인에 연결된 상태로 남아 있을 수 있다. 이러한 활성에 부합하는 링커의 예는 비-절단 가능한 링커를 포함할 수 있다.

[0057] 링커는 또한 가요성 링커일 수 있다. 가요성 링커는 치료 도메인이 센서 도메인으로부터 결합 해제되면 치료 도메인이 이의 표적에 결합할 수 있게 하기에 충분히 긴 링커이다. 링커의 유연성은 치료 효능에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 센서 도메인의 마커에 대한 결합 및 치료 도메인의 결합 해제 시, 치료 도메인은 이의 치료 표적(예를 들어, 마커와 동일한 세포 표면 상의 수용체 또는 마커에 인접한 세포 표면)을 접하고 결합할 수 있어야 한다. 치료 도메인이 이의 치료 표적에 결합할 수 있을 만큼 링커가 충분히 가요성이지 않은 경우, 치료 효능이 감소되거나 발휘되지 않을 수 있다. 링커가 가요성일 때, 치료 도메인은 이들의 치료 표적에 결합할 수 있고 높은 치료 효능을 발휘할 수 있다. 링커의 가요성은 링커의 길이로부터 발생할 수 있다. 예를 들어, 짧은 링커는 치료 도메인이 이의 표적에 결합하는 것을 입체적으로 방해할 수 있다. 더 긴 링커는 단백질 복합체가 더 가요성이도록 하고 치료 도메인이 이들의 표적에 결합하도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 너무 긴 링커는 센서 도메인이 치료 도메인에 결합하고 마커의 부재 하에 활성을 억제하는 능력에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, 너무 긴 링커는 단백질 치료 도메인의 안정성 또는 생체내 단백질 치료 도메인의 반감기에 영향을 미칠 수 있다.

[0058] 일부 실시양태에서, 링커는 센서 도메인의 중쇄 또는 센서 도메인의 경쇄에 부착될 수 있다. 링커는 센서 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 융합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 치료 도메인의 중쇄 또는 경쇄에 부착될 수 있거나 치료 도메인의 N-말단 또는 C-말단과 융합된다. 예를 들어, 링커는 scFV 또는 ScFab의 N-말단 또는 C-말단에 부착될 수 있다.

[0059] **아미노산 링커.** 아미노산 링커는 임의의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 선호되는 아미노산 잔기는 엔트로피적으로 가요성인 아미노산 잔기이다. 본 개시의 아미노산 링커에서 선호되는 아미노산 잔기는 글리신 및 세린을 포함할 수 있다. 다른 바람직한 아미노산 잔기는 알라닌, 프롤린, 트레오닌, 및 글루탐산을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 아미노산 링커는 3 개 내지 60 개의 아미노산 잔기 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산 링커는 20 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산 링커는 40 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산 링커는 60 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산 링커는 80 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 5 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 10 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 15 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 20 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 25 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 30 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 35 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 40 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 45 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 50 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 55 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 60 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 65 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 70 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 75 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 80 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 85 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 90 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 95 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 100 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 110 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 120 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 130 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 140 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 150 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 160 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 170 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 180 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 190 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 200 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 300 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 400 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 500 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 5 개 내지 10 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 10 개 내지 15 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 15 개 내지 20 개의 아미노산 잔기를 포

함할 수 있다. 아미노산 링커는 20 개 내지 25 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 25 개 내지 30 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 30 개 내지 35 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 35 개 내지 40 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 40 개 내지 45 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 45 개 내지 50 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 50 개 내지 55 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 55 개 내지 60 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 60 개 내지 65 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 65 개 내지 70 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 70 개 내지 75 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 75 개 내지 80 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 80 개 내지 85 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 85 개 내지 90 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 90 개 내지 95 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 95 개 내지 100 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 5 개 내지 80 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 20 개 내지 40 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 20 개 내지 80 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 30 개 내지 60 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 40 개 내지 50 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 10 개 내지 30 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 10 개 내지 20 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 5 개 내지 25 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 25 개 내지 75 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 100 개 내지 500 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 100 개 내지 300 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 5 개 내지 500 개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 100 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 90 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 80 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 70 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 60 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 50 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 40 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 30 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 20 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 10 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 95 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 90 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 85 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 80 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 75 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 70 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 65 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 60 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 55 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 50 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 45 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 40 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 35 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 30 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 25 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 20 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 15 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 10 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 200 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 300 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 400 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 500 개 이하의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0060] **비-절단 가능한 링커.**

[0061] 본 개시의 비-절단 가능한 링커는 안정한 화학적 링커를 포함할 수 있다. 센서 도메인과 치료 도메인을 연결하기 위한 본 개시의 단백질 복합체에서의 사용에 부합되는 비-절단 가능한 링커의 예는 티오에테르 링커, 알킬 링커, 폴리머 링커를 포함할 수 있다. 링커는 SMCC 링커 또는 PEG 링커일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 링커는 PEG 링커일 수 있다.

[0062] 비-절단 가능한 링커는 또한 비-단백질분해적으로 절단 가능한 펩타이드를 포함할 수 있다. 비-단백질분해적으로 절단 가능한 펩타이드는 주어진 샘플 또는 유기체에 존재하는 프로테아제에 대해 불활성일 수 있다. 예를 들어, 펩타이드는 모든 인간 프로테아제 절단 서열에 대해 불활성일 수 있고, 이에 의해 인간 및 인간 샘플 내에 높은 정도의 안정성을 포함할 수 있다. 이러한 펩타이드는 또한 프로테아제 절단 부위를 불활성으로 만들거나 프로테아제에 접근 불가능하게 만드는 이차 구조를 포함할 수 있다. 본 개시의 비-절단 가능한 링커는 pH 7 완충제 중 25℃에서 인간 프로테아제의 존재 하에 적어도 1 시간, 적어도 2 시간, 적어도 4 시간, 적어도 8 시간, 적어도 12 시간, 적어도 16 시간, 1 일, 적어도 2 일, 적어도 3 일, 적어도 1 주, 적어도 2 주, 또는 적어

도 1 개월의 절단 반감기를 포함할 수 있다.

[0063] **D.단백질 복합체 구조**

[0064] 본 개시는 다양한 구조에 걸쳐 있는 매우 다양한 단백질 복합체를 제공한다. 본 개시의 단백질 복합체는 단일 단위로서 발현되는 치료 도메인 및 센서 도메인을 포함할 수 있다. 치료 도메인은 센서 도메인의 N-말단 연장부로서, 센서 도메인의 C-말단 연장부로서 발현되거나, 센서 도메인 내에 배치될 수 있다. 예를 들어, 단백질 복합체는 N-말단에서 C-말단으로, 치료 도메인, 펩타이드 링커, scFv 도메인, 및 선택적으로 태그, 예컨대, 정제 태그(예를 들어, V5 또는 myc 태그) 또는 국재화 신호를 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다. 대안적으로, 치료 도메인 및 센서 도메인은 발현 후에 커플링(예를 들어, 화학적으로 커플링)될 수 있다.

[0065] 단백질 복합체는 복수의 단백질 서브유닛을 포함할 수 있다. 복수의 단백질 서브유닛(예를 들어, 치료 도메인 및 센서 도메인, 2 개의 센서 도메인, 또는 센서 도메인의 2 개의 서브유닛)은 발현 후에 화학적으로 또는 물리적으로 커플링될 수 있다. 복수의 단백질 서브유닛은 복수의 센서 및/또는 치료 도메인을 포함할 수 있다. 센서 및/또는 치료 도메인은 단일 단백질 서브유닛, 다중 단백질 서브유닛, 또는 이의 일부로 구성될 수 있다. 예를 들어, 센서 도메인은 면역글로불린 경쇄 및 면역글로불린 중쇄의 일부를 포함하는 항체 Fab 영역을 포함할 수 있다.

[0066] 복수의 단백질 서브유닛은 이들의 선택적 커플링을 용이하게 하는 물리적 핸들을 포함할 수 있다. 물리적 핸들은 단백질 서브유닛 사이의 자발적, 비가역적, 및/또는 비-매개(예를 들어, 샤페론 단백질 또는 촉매 복합체를 필요로 하지 않음) 커플링을 가능하게 하여, 복합체 및 비대칭 단백질 복합체를 가능하게 할 수 있다. 예를 들어, 단일 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포에서 발현된 2 개의 별개의 단백질 복합체 서브유닛은 세포 외수송 전에 자발적으로 및 비가역적으로 커플링되는 물리적 핸들을 포함할 수 있다. 이러한 물리적 핸들은 '노브-인투-홀(knob-into-hole)'(KIH) 작제물 또는 전하-스왑 작제물을 포함할 수 있고, 여기서 2 개의 단백질 서브유닛은 상호 결합 친화도 및 특이성을 갖는 물리적 구조를 포함한다. 이러한 물리적 핸들은 디설파이드 결합을 형성하도록 구성된 복수의 티올과 같은 공유 결합 쌍을 포함할 수 있다. 물리적 핸들은 동일하거나 별개의 도메인을 포함하는 단백질 복합체의 용이한 생산을 가능하게 할 수 있다.

[0067] 단백질 복합체는 2 개 이상의 동일한 도메인을 포함할 수 있다. 이러한 단백질 복합체의 예는 2 개의 IL-2 치료 도메인에 커플링된 항체(다중-센서 도메인)를 예시하는 도 14a에 제공되어 있다. 이 예에서, 단백질 복합체는 적격 항체를 형성하도록 복합체화된 2 개의 단백질 면역글로불린 경쇄 서브유닛 및 2 개의 면역글로불린 중쇄 서브유닛을 포함한다. 2 개의 면역글로불린 중쇄 서브유닛은 IL-2 치료 도메인에 커플링된 N-말단 링커를 포함한다. 각각의 면역글로불린 중쇄는 면역글로불린 경쇄에 커플링되어, 단백질 복합체는 각각 링커에 의해 치료 도메인에 개별적으로 커플링된 2 개의 Fab 영역을 포함한다.

[0068] 상기 예는 2 개의 동일한 센서 도메인 및 2 개의 동일한 치료 도메인을 갖는 대칭 단백질 복합체를 제공하지만, 단백질 복합체는 또한 복수의 별개의 센서 및/또는 치료 도메인을 포함할 수 있다. 이러한 단백질 복합체는 중쇄-경쇄 쌍을 포함하는 제1 아암, 및 scFv, scFab, VH, 또는 이의 단편과 같은 항체 단편을 포함하는 제2 아암을 갖는 면역글로불린 단위를 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 중쇄, 항체 단편, 또는 경쇄는 각각 도 9a, 9c, 및 9f에 예시된 바와 같이, 링커 및 치료 도메인을 갖는 N-말단 연장부를 포함할 수 있다. 대안적으로, 중쇄, 항체 단편, 또는 경쇄는 링커 및 치료 도메인을 갖는 C-말단 연장부를 포함할 수 있다. 단백질 복합체는 또한 단일 치료 도메인을 갖는 대칭 면역글로불린 단위를 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 9b에 도시된 바와 같이, 면역글로불린 단위는 단일 중쇄 상에 N-말단 링커 및 치료 단위를 포함할 수 있다. 대안적으로, 면역글로불린 단위는 단일 경쇄 상에 N-말단 링커 및 치료 단위를 포함할 수 있다. 면역글로불린 단위는 또한 단일 Fc 영역에 커플링된 한 쌍의 항체 단편을 포함할 수 있다. 면역글로불린 단위는 나노바디를 포함할 수 있다. 면역글로불린 단위는 디아바디를 포함할 수 있다.

[0069] 일부 경우에, 복수의 별개의 센서 도메인은 복수의 별개의 치료 도메인과 회합된다. 이러한 복수의 센서 도메인은 공통 표적을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단백질 복합체는 IL-2 치료 도메인과 회합되고 IL-2 및 PD-1에 대한 친화도를 포함하는 제1 센서 도메인, 및 IFNα 치료 도메인과 회합되고 IFNα 및 PD-1에 대한 친화도를 포함하는 제2 센서 도메인을 포함할 수 있다. 대안적으로, 복수의 센서 도메인은 별개의 표적을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단백질 복합체는 IL-2 치료 도메인과 회합되고 IL-2 및 PD-1에 대한 친화도를 포함하는 제1 센서 도메인, 및 IFNα 치료 도메인과 회합되고 IFNα 및 CEACAM5에 대한 친화도를 포함하는 제2 센서 도메인을 포함할 수 있다.

[0070] 단백질 복합체는 하나 또는 하나보다 많은 센서 도메인에 의해 표적화된 치료 도메인을 포함할 수 있다. 이러한 복수의 센서 도메인을 포함하는 단백질 복합체는 활성에 대한 다중-표적 의존성을 포함할 수 있다. 이러한 개념은 치료 도메인, 치료 도메인 및 제1 표적을 표적화하는 제1 센서 도메인('마커 1'), 및 치료 도메인 및 제2 표적을 표적화하는 제2 센서 도메인('마커 2')을 포함하는 단백질 복합체를 제공하는 도 13에 예시되어 있다. 이러한 예에서, 마커 1의 존재는 DBA 2에 대한 치료 도메인 결합을 야기하고, 반면에 마커 2의 존재는 DBA 1에 대한 치료 도메인 결합을 야기한다. 그러나, 마커 1 및 마커 2의 존재는 치료 도메인을 유리시켜 이의 활성을 향상시킨다. 따라서, 단백질 복합체의 활성은 이의 마커 둘 모두의 존재 시 필요한 것이다. 이러한 시스템의 예는, CEACAM5 및 PD-1이 단백질 복합체에 의해 IL-2 활성에 대해 필요하도록 IL-2 및 PD-1을 표적화하는 제1 센서 도메인, IL-2 및 CEACAM5를 표적화하는 제2 센서 도메인을 포함하는 단백질 복합체를 포함할 수 있다. 단백질 복합체는 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개의 표적 마커에 대한 의존성을 포함할 수 있다. 단백질 복합체는 최대 5 개, 최대 4 개, 최대 3 개, 최대 2 개, 또는 단일 표적 마커에 대한 의존성을 포함할 수 있다.

[0071] 다중-마커 활성 의존성은 단백질 복합체의 선택성을 향상시킬 수 있다. 다수 형태의 암 세포를 포함하는 일부 세포는 건강한 세포에 비해 이들의 서파시옴에 소수의 변이를 포함하여, 단일특이적 표적화가 이환된 세포를 구별하는 것을 불가능하게 만든다. 따라서, 특정의 이환된 세포 또는 조직을 선택적으로 표적화하는 것은 복수의 마커를 표적화하는 것을 필요로 할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개의 마커를 표적화할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 최대 5 개, 최대 4 개, 최대 3 개, 또는 최대 2 개의 마커를 표적화할 수 있다. 일부 경우에, 단백질 복합체에 의해 표적화된 마커 중 적어도 하나는 일반적으로 표적 세포 또는 조직과 건강한 세포 또는 조직 사이에서 공유된다. 일부 경우에, 단백질 복합체에 의해 표적화된 모든 마커가 일반적으로 표적 세포 또는 조직과 건강한 세포 또는 조직 사이에서 공유된다.

[0072] 본 개시의 센서 도메인은 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 적어도 5 개, 적어도 6 개, 적어도 7 개, 적어도 8 개, 적어도 9 개, 또는 적어도 10 개의 마커를 표적화할 수 있고 치료 도메인은 표적화하지 않을 수 있다. 본 개시의 센서 도메인은 최대 2 개, 최대 3 개, 최대 4 개, 최대 5 개, 최대 6 개, 최대 7 개, 최대 8 개, 최대 9 개, 또는 최대 10 개의 마커를 표적화할 수 있고 치료 도메인은 표적화하지 않을 수 있다. 본 개시의 센서 도메인은 단일 치료 도메인 및 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 적어도 5 개, 적어도 6 개, 적어도 7 개, 적어도 8 개, 적어도 9 개, 또는 적어도 10 개의 마커를 표적화할 수 있다. 본 개시의 센서 도메인은 단일 치료 도메인 및 최대 1 개, 최대 2 개, 최대 3 개, 최대 4 개, 최대 5 개, 최대 6 개, 최대 7 개, 최대 8 개, 최대 9 개, 또는 최대 10 개의 마커를 표적화할 수 있다. 본 개시의 센서 도메인은 적어도 2 개의 치료 도메인 및 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 적어도 5 개, 적어도 6 개, 적어도 7 개, 적어도 8 개, 적어도 9 개, 또는 적어도 10 개의 마커를 표적화할 수 있다. 본 개시의 센서 도메인은 적어도 2 개의 치료 도메인 및 최대 1 개, 최대 2 개, 최대 3 개, 최대 4 개, 최대 5 개, 최대 6 개, 최대 7 개, 최대 8 개, 최대 9 개, 또는 최대 10 개의 마커를 표적화할 수 있다.

[0073] 2 개의 센서 도메인은 치료 도메인에 대해 동일한 친화도를 포함할 수 있거나, 치료 도메인에 대해 상이한 친화도를 포함할 수 있다. 2 개의 센서 도메인은 치료 도메인에 대해 적어도 1 자릿수, 적어도 2 자릿수, 적어도 3 자릿수, 또는 적어도 4 자릿수 만큼 상이한 치료 도메인에 대한 친화도를 포함할 수 있다. 2 개의 센서 도메인은 최대 4 자릿수, 최대 3 자릿수, 최대 2 자릿수, 또는 최대 1 자릿수 만큼 상이한 치료 도메인에 대한 친화도를 포함할 수 있다. 복수의 센서 도메인에 의한 상이한 치료 도메인 친화도의 조합은 표적 마커에 대한 단백질 복합체의 친화도를 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 단백질 복합체는 제1 세포 표면 마커를 약하게 표적화하고 치료 도메인을 약하게 표적화하는 제1 센서 도메인, 및 제2 세포 표면 마커를 강하게 표적화하고 치료 도메인을 강하게 표적화하는 제2 센서 도메인을 포함할 수 있고, 이에 따라 단백질 복합체는 세포 표면 제2 마커의 존재 하에서 약한 활성을 나타내고, 제1 및 제2 세포 표면 마커의 존재 하에서 강한 활성을 나타낸다.

[0074] 단백질 복합체의 2 개의 센서 도메인은 또한 별개의 치료 도메인을 표적화할 수 있다. 예를 들어, 단백질 복합체는 IL-2 및 PD-1을 표적화하는 제1 센서 도메인, 및 IFNα 및 CEACAM5를 표적화하는 제2 센서 도메인을 포함할 수 있다. 단백질 복합체는 치료 도메인을 표적화하지 않는 센서 도메인을 포함할 수 있다. 이러한 센서 도메인은 표적 국소화를 도울 수 있거나, 치료 도메인에 대한 별개의 센서 도메인의 활성을 향상시킬 수 있다. 치료 도메인을 표적화하지 않는 센서 도메인을 포함하는 단백질 복합체의 예는 도 14c에 제공된다. 이러한 시스템은 단일특이성 항-PD-1 항체를 포함하며, 여기서 제1 중쇄는 치료 도메인에 커플링된 C-말단 링커를 포함하고, 제2 중쇄는 치료 도메인 및 표적 마커에 대한 이중 특이성을 갖는 센서 도메인에 커플링된 C-말단 링커를 포함한다.

[0075] 단백질 복합체는 단일 표적, 2 개의 표적, 3 개의 표적, 4 개의 표적, 또는 4 개 초과의 표적을 포함할 수 있다. 단백질 복합체는 적어도 2 개의 표적, 적어도 3 개의 표적, 또는 적어도 4 개의 표적을 포함할 수 있다. 단백질 복합체는 최대 4 개의 표적, 최대 3 개의 표적, 또는 최대 2 개의 표적을 포함할 수 있다. 단백질 복합체는 단일 센서 도메인, 2 개의 센서 도메인, 3 개의 센서 도메인, 4 개의 센서 도메인, 또는 4 개 초과의 센서 도메인을 포함할 수 있다. 단백질 복합체는 적어도 2 개의 센서 도메인, 적어도 3 개의 센서 도메인, 또는 적어도 4 개의 센서 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단백질 복합체는 Fab 영역 센서 도메인을 포함하는 IgM 항체, 또는 4 개의 Fab 영역 센서 도메인을 포함하는 IgA 항체를 포함할 수 있다.

[0076] 단백질 복합체는 다양한 센서-대-치료 도메인 비율을 포함할 수 있다. 단백질 복합체는 동일한 수의 센서 도메인 및 치료 도메인을 포함할 수 있으며, 이들의 예는 2 개의 센서 도메인 및 2 개의 치료 도메인을 갖는 단백질 복합체를 예시하는 도 14a, 및 단일 센서 도메인 및 단일 치료 도메인과의 단백질 복합체를 예시하는 도 8에 의해 제공된다. 단백질 복합체는 각각 2 개의 센서 도메인 및 1 개의 치료 도메인을 포함하는 도 9a, 도 9b, 도 9c, 도 9f, 및 도 14b의 단백질 복합체와 같이 치료 도메인보다 더 많은 수의 센서 도메인을 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 치료 도메인은 다중 센서 도메인과 상호작용할 수 있거나, 하나 초과의 센서 도메인과 상호작용하는 것이 제한될 수 있다. 센서 도메인이 상호작용할 수 있는 치료 도메인의 수는 이의 링커에 의존할 수 있다. 링커는 치료 도메인이 센서 도메인과 상호작용하는 것을 방지하기에 충분히 짧을 수 있거나, 치료 도메인이 다중 센서 도메인과 상호작용할 수 있도록 충분히 길 수 있다.

[0077] 특정 경우에, 단백질 복합체는 Fc-커플링된 치료제 및 센서 도메인을 갖는 항체를 포함할 수 있다. 도 14c에 예시된 바와 같이, 단백질 복합체는 링커 및 치료 도메인을 포함하는 제1 중쇄 C-말단 연장부, 및 링커 및 센서 도메인을 포함하는 제2 중쇄 C-말단 연장부를 갖는 항체를 포함할 수 있다. 이러한 설계의 항체는 이의 Fab 및 C-말단 연장 센서 도메인에 걸쳐 공통 표적을 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체 Fab 영역 및 C-말단 연장 센서 도메인은 각각 PD-1을 표적화할 수 있다. 역으로, 이러한 설계의 항체는 이의 Fab 영역 및 C-말단 연장 센서 도메인에 걸쳐 별개의 표적을 포함할 수 있다.

[0078] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 단백질 복합체 내의 아미노산은 보존적 치환을 포함할 수 있다. 보존적 치환은 유사한 생화학적 특성(예를 들어, 전하, 소수성, 및 크기)을 갖는 상이한 아미노산으로의 하나의 아미노산의 치환을 포함할 수 있다. 보존적 치환뿐만 아니라 바람직할 수 있지만 반드시 그렇지는 않은 치환의 예는 표 33에 제공되어 있다.

[0079] *표 33 - 예시적인 보존적 치환*

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

[0080]

[0081] 일부 실시양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 단백질 복합체를 코딩하는 재조합 핵산을 기술한다. 일부 실시양태에서, 재조합 핵산은 전체 단백질 복합체를 코딩하는 플라스미드 또는 벡터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 재조합 핵산은 치료 도메인, 센서 도메인, 및 링커를 각각 코딩하는 플라스미드 또는 벡터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 재조합 핵산은 치료 도메인, 센서 도메인, 및 링커 중 어느 2 개를 함께 코딩하는 플라스미드 또는 벡터를 포함한다.

[0082] **약학적 제형**

[0083] 본 개시의 단백질 복합체를 코딩하는 단백질 복합체 또는 재조합 핵산은 약학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는" 또는 "약리학적으로 허용되는"은 적절하게 대상체에게 투여될 때 부작용, 알레르기 반응 또는 그 밖의 별다른 부작용을 일으키지 않는 분자 엔터티 및 조성물을 포함한다. "약학적으로 허용되는 담체"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도는 당 분야에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고, 치료 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분은 또한 종종 조성물에 혼입된다.

[0084] **적용**

[0085] 본 개시의 단백질 복합체는 다양한 치료적 적용을 위해 사용될 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 치료제로서 사용될 수 있다. 대상체는 인간 또는 비인간 포유동물일 수 있다. 대상체는 질환을 가질 수 있다. 질환은 암일 수 있다. 암은 급성 림프구성 백혈병(ALL); 급성 골수성 백혈병(AML); 청소년의 암; 부신피질 암종; 에이즈-관련 암; 카포시 육종(연조직 육종); 에이즈-관련 림프종(림프종); 원발성 중추 림프종(림프종); 항문암; 맹장암 - 위장관 카르시노이드 종양 참조; 성상세포종, 소아(뇌암); 비정형 기형/횡문형 종양, 소아, 중추신경계(뇌암); 피부의 기저 세포 암종 - 피부암 참조; 담관암; 방광암; 골암(유잉 육종 및 골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함); 뇌종양; 유방암; 기관지 종양(폐암); 버킷 림프종 - 비호지킨 림프종 참조; 카르시노이드 종양(위장관); 기원불명 원발 암종; 흉부(심장) 종양, 소아; 중추 신경계; 비정형 기형/횡문형 종양, 소아(뇌암); 수모세포종 및 기타 중추신경계 배아 종양, 소아(뇌암); 생식 세포 종양, 소아(뇌암); 원발성 중추 림프종; 자궁 경부암; 소아암; 희귀성 소아암; 쓸개관암종 - 담관암 참조; 척색종, 아동기(골암); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 만성 골수성 백혈병(CML); 만성 골수증식성 신생물; 결장직장암; 두개인두종, 소아(뇌암); 피부 t-세포 림프종 - 림프종 참조(진균성 식육종 및 세자리 증후군); 젖관 제자리암(DCIS) - 유방암 참조; 배아 종양, 수모세포종 및 기타 중추신경계, 소아(뇌암); 자궁내막암(자궁암); 뇌실막종, 소아(뇌암); 식도암; 감각신경모세포종(두경부암); 유잉 육종(뼈암); 두개 외 생식 세포 종양, 소아; 생식선외 생식 세포 종양; 안암; 안내 흑색종; 망막모세포종; 나팔관암; 뼈의 섬유성 조직구종, 악성 및 골육종; 담낭암; 위(복부)암; 위장관 카르시노이드 종양; 위장관 기질 종양(GIST)(연조직 육종); 생식 세포 종양; 소아 중추 신경계 생식 세포 종양(뇌암); 소아 두개외 생식 세포 종양; 생식선외 생식 세포 종양; 난소 생식 세포 종양; 고환암; 임신성 영양막 질환; 모세포 백혈병; 두경부암; 심장 종양, 소아; 간세포(간)암; 조직구증, 랑게르한스 세포; 호지킨 림프종; 하인두암(두경부암); 안내 흑색종; 섬 세포 종양, 췌장 신경 내분비 종양; 카포시 육종(연조직 육종); 신장(신세포)암; 랑게르한스 세포 조직구증; 후두암(두경부암); 백혈병; 입술 및 구강암(두경부암); 간암; 폐암(비소세포, 소세포, 흉막폐모세포종 및 기관 기관지 종양); 림프종; 남성 유방암; 뼈 및 골육종의 악성 섬유성 조직구종; 흑색종; 흑색종, 안내(눈); 메르켈 세포 암종(피부암); 악성 중피종; 전이성 암; 잠재성 원발성을 동반한 전이성 편평 경부암(두경부암); 견과류 유전자 변화가 있는 정중선 암종; 구강암(두경부암); 다발성 내분비 신생물 증후군; 다발성 골수종/형질 세포 신생물; 균상식육종(림프종); 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물; 골수성 백혈병, 만성(CML); 골수성 백혈병, 급성(AML); 골수증식성 신생물, 만성; 비강 및 부비동암(두경부암); 비인두암(두경부암); 신경모세포종; 비호지킨 림프종; 비소세포폐암; 구강암, 입술 및 구강암 및 구강인두암(두경부암); 골육종 및 뼈의 악성 섬유성 조직구종; 난소암; 췌장암; 췌장 신경내분비 종양(섬 세포 종양); 유두종증(소아 후두); 부신경절종; 부비동 및 비강암(두경부암); 부갑상선암; 음경암; 인두암(두경부암); 갈색 세포종; 뇌하수체 종양; 형질 세포 신생물/다발성 골수종; 흉막폐모세포종(폐암); 임신 및 유방암; 원발성 중추신경계(CNS) 림프종; 원발성 복막암; 전립선암; 직장암; 재발성 암; 신장 세포(신장) 암; 망막모세포종; 횡문근육종, 소아(연조직 육종); 침샘암(두경부암); 육종; 소아 횡문근육종(연조직 육종); 소아 혈관 종양(연조직 육종); 유잉 육종(뼈암); 카포시 육종(연조직 육종); 골육종(뼈암); 연조직 육종; 자궁 육종; 세자리 증후군(림프종); 피부암; 소세포 폐암; 소장암; 연조직 육종; 피부의 편평 세포 암종 - 피부암 참조; 잠재성 원발성, 전이성 편평 경부암(두경부암); 위(복부)암; t-세포 림프종, 피부 - 림프종 참조(진균식 식육종 및 세자리 증후군); 고환암; 인후암(두경부암); 비인두암; 구강인두암; 하인두암; 흉선종 및 흉선 암종; 갑상선 암; 기관지 종양(폐암); 신우 및 요관의 이행 세포암(신장(신세포)암); 기원불명 원발 암종; 희귀성 소아암; 요관 및 신우, 이행 세포암(신장(신세포) 암; 요도암; 자궁암, 자궁내막; 자궁 육종; 질암; 혈관 종양(연조직 육종); 외음부암; 윌름스 종양 및 기타 소아 신장 종양; 또는 청년 암 또는 https://www.cancer.gov/types에서 언급된 임의의 암일 수 있다.

[0086] 암의 치료 이외에, 본 개시의 단백질 복합체는 표적화된 조건부 활성이 유리할 수 있는 다양한 다른 환경에서 잠재적인 적용을 갖는다. 자가면역 및 염증성 질환에서, 전체 면역 억제를 통해 작용하는 치료제는 환자를 다양한 기회 감염에 더 취약하게 만드는 단점이 있다. 또한, 짧은 반감기 및 질환 조직에서의 축적 부족은 면역-저해 재조합 사이토카인의 효능을 제한할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 주변부에서 침묵을 유지하면서 IL-4, IL-10, TGF-β, 및 TNFR2를 포함하는 면역 조절제의 이환된 해부학적 위치로 선택적으로 표적화된 전달을 허용함으로써 이러한 결점을 해결할 수 있다. 추가 적용은 Treg 세포-지정 IL-2와 같은 세포 유형-특이적 치료 표적화를 포함할 수 있다. 특정 기관에서 또는 염증 마커의 존재 하에 오피오이드 작용제의 표적화된 조건부 활성화는 통증 조절의 중독성 위험을 감소시킬 수 있다.

[0087] 단백질 복합체는 약학적 조성물로서 투여될 수 있다. 본 개시의 약학적 조성물은 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 및/또는 부형제와 같은 다른 화학적 성분과 본원에 기재된 임의의 단백질 복합체의 조합물일 수 있다. 약학적 조성물은 본원에 기재된 단백질 복합체의 유기체로의 투여를 용이하게 한다. 약학적 조성물

은, 예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 직장, 에어로졸, 비경구, 안과, 폐, 경피, 질, 눈, 비강, 경구, 흡입, 피부, 관절내, 척추강내, 비강내, 및 국소 투여를 포함하는 다양한 형태 및 경로에 의해 약학적 조성물로서 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 약학적 조성물은, 예를 들어, 기관 내로 직접 본원에 기재된 단백질 복합체의 주사를 통해, 선택적으로 데포로, 국소 또는 전신 방식으로 투여될 수 있다.

[0088] 비경구 주사는 볼루스 주사 또는 연속 주입을 위해 제형화될 수 있다. 약학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀젼으로서 비경구 주사에 적합한 형태일 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 비경구 투여를 위한 약학적 제형은 수용성 형태의 본원에 기재된 단백질 복합체의 수용액을 포함한다. 본원에 기재된 단백질 복합체의 현탁액은 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 호마유와 같은 지방 오일, 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 덱스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 고농축 용액의 제조를 가능하게 하기 위해 본원에 기재된 이러한 단백질 복합체의 용해도를 증가시키고/증가시키거나 응집을 감소시키는 적합한 안정화제 또는 작용제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된 단백질 복합체는 사용 전에 동결건조되거나 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균 발열원-비함유 물과의 재구성을 위한 분말 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제된 단백질 복합체는 정맥내 투여된다. 본 개시의 단백질 복합체는 매일, 격일로, 주 2회, 매주, 격주 또는 매월 투여 빈도를 포함하는 투여 요법을 가능하게 하기에 충분히 긴 혈청 반감기(예를 들어, 실시예 17에서 입증된 바와 같은)를 포함할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 적어도 12 시간, 적어도 24 시간, 적어도 36 시간, 적어도 48 시간, 적어도 72 시간, 적어도 96 시간, 적어도 120 시간, 적어도 168 시간, 적어도 250 시간, 적어도 320 시간, 또는 적어도 400 시간의 혈청 반감기를 포함할 수 있다. 혈청 반감기는 인간 혈청 반감기, 뮤린 혈청 반감기, 돼지 혈청-반감기, 소 혈청 반감기, 개 혈청 반감기, 고양이 혈청 반감기, 또는 레포린 혈청 반감기일 수 있다.

[0089] 본 개시의 단백질 복합체는 외과적 절차 동안 기관, 또는 기관 조직 또는 세포에 직접, 또는 경피, 피하, 근육내, 종양내, 경막내, 국소 또는 국소 전달을 통해 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 단백질 복합체는 활막으로 직접 주사될 수 있다(예를 들어, 류마티스 관절염에 대해 IL-10을 포함하는 단백질 복합체의 투여를 위해). 일부 실시양태에서, 단백질 복합체는 암성 조직(예를 들어, 종양)에 직접 적용될 수 있다. 본원에 기재된 단백질 복합체는 국소 투여될 수 있고, 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림, 및 연고와 같은 다양한 국소 투여 가능한 조성물로 제형화될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 가용화제, 안정화제, 등장성 향상제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0090] 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법을 실시함에 있어서, 본원에 기재된 단백질 복합체의 치료적 유효량은 병태를 앓고 있는 대상체에게 약학적 조성물로 투여된다. 일부 예에서, 약학적 조성물은 면역 체계, 염증 반응, 또는 다른 생리학적 영향과 같이 동물의 생리학에 영향을 미칠 것이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간과 같은 포유동물이다. 치료적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 역가, 및 다른 요인에 따라 광범위하게 달라질 수 있다.

[0091] 약학적 조성물은 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 제형화될 수 있으며, 이는 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 한다. 제형은 선택된 투여 경로에 따라 변형될 수 있다. 본원에 기재된 단백질 복합체를 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 재조합 시스템에서 단백질 복합체를 발현시키고, 단백질 복합체를 정제하고, 단백질 복합체를 동결건조시키고, 혼합하거나, 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제 및 유리-염기 또는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 본원에 기재된 화합물을 포함할 수 있다.

[0092] 본원에 기재된 단백질 복합체의 제조 방법은 본원에 기재된 단백질 복합체를 하나 이상의 불활성, 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 제형화하여 고체, 반고체, 또는 액체 조성물을 형성하는 것을 포함한다. 고체 조성물은, 예를 들어, 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세(cachet), 및 좌제를 포함한다. 이러한 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대, 습윤제 또는 에멀젼화제, pH 완충제, 및 다른 약학적으로 허용되는 첨가제를 함유할 수 있다.

[0093] 본원에 기재된 특정 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 본 개시의 단백질 복합체를 포함하는 정맥내 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 단백질 복합체의 정맥내 약학적 조성물은 볼루스, 시간 경과에 따라 발생하는 주입 또는 당 분야에 공지된 임의의 다른 정맥내 방법을 포함하는 임의의 정맥내 방법을 통해 대상체에 투여하기에 적합한 임의의 제형을 포함한다. 일부 측면에서, 주입 속도는 용량이 5 분 미만, 5

분 초과이되 15 분 미만 또는 15 분 초과의 기간에 걸쳐 투여되도록 하는 속도이다. 다른 측면에서, 주입 속도는 용량이 5 분 미만의 기간에 걸쳐 투여되는 속도이다. 다른 측면에서, 주입 속도는 용량이 5 분 초과 및 15 분 미만의 기간에 걸쳐 투여되도록 하는 속도이다. 일부 다른 측면에서, 주입 속도는 용량이 15 분 초과의 기간에 걸쳐 투여되도록 하는 속도이다.

[0094] 본원에서 사용되는 "제품" 또는 "투여형"은 투여에 사용되는 임의의 고체, 반고체, 동결건조, 수성, 액체 또는 냉동 제형 또는 제제를 지칭한다. 투여 시, 제품로부터 활성 모이어티의 방출 속도는 종종 제품 자체를 구성하는 부형제 및/또는 제품 특성에 의해 크게 영향을 받는다. 예를 들어, 정제 상의 장용 코팅제는, 예를 들어, 종종 위장 불편함 또는 손상을 유발하는 위의 분해를 방지하기 위해 위 내용물로부터 정제의 내용물을 분리하도록 설계된다. 현재 허용되는 통상적인 이해에 따르면, 활성 모이어티의 전신 노출은 작은 제형 변화에 비교적 둔감할 것이다.

[0095] 약학적으로 허용되는 부형제의 비-제한적인 예는, 예를 들어, 각각 그 전체가 참조로 포함되는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)]에서 찾아볼 수 있다.

[0096] 본 개시의 단백질 복합체는 환자에게 유효량으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 충분한 양의 투여되는 작용제 또는 화합물을 지칭할 수 있다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 요망되는 변경일 수 있다. 이러한 작용제 또는 화합물을 함유하는 조성물은 예방, 향상, 및/또는 치료적 치료를 위해 투여될 수 있다. 임의의 개별 경우에 적절한 "유효"량은 용량 증대 연구와 같은 기술을 사용하여 결정될 수 있다.

[0097] 본 개시의 방법, 조성물, 및 키트는 병태의 증상을 예방, 치료, 저지, 역전 또는 개선하는 방법을 포함할 수 있다. 치료는 대상체(예를 들어, 질환 또는 병태에 걸린 개체, 가축, 야생 동물 또는 실험 동물)를 본 개시의 단백질 복합체로 치료하는 것을 포함할 수 있다. 본 개시의 단백질 복합체는 대상체에서 질환을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 대상체는 인간일 수 있다. 대상체는 인간; 침팬지, 또는 다른 유인원 또는 원숭이 종과 같은 비-인간 영장류; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개, 및 고양이와 같은 가축; 래트, 마우스 및 기니피그와 같은 설치류를 포함하는 실험용 동물 등일 수 있다. 대상체는 임의의 연령일 수 있다. 대상체는, 예를 들어, 노인 성인, 성인, 청소년, 전-사춘기, 아동, 유아, 영아, 또는 자궁내 태아일 수 있다.

[0098] 질환의 임상적 개시 전에 대상체에게 치료가 제공될 수 있다. 질환의 임상적 개시 후에 대상체에게 치료가 제공될 수 있다. 치료는 질환의 임상적 개시 후 1 일, 1 주, 6 개월, 12 개월, 또는 2 년 이상이 지나서 대상체에게 제공될 수 있다. 치료는 질환의 임상적 개시 후 1 일, 1 주, 1 개월, 6 개월, 12 개월, 2 년 이상 동안 대상체에게 제공될 수 있다. 치료는 질환의 임상 개시 후 1 일, 1 주, 1 개월, 6 개월, 12 개월, 또는 2 년 미만 동안 대상체에게 제공될 수 있다. 치료는 또한 임상 시험에서 인간을 치료하는 것을 포함할 수 있다. 치료는 본 개시 전반에 걸쳐 기재된 하나 이상의 약학적 조성물과 같은 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 치료는 1 일 1 회 투여를 포함할 수 있다. 치료는 본 개시의 단백질 복합체를 대상체에게 정맥내, 피하, 근육내, 흡입, 피부, 관절내 주사, 경구, 경막내, 경피, 비강, 복막 경로를 통해, 또는 예를 들어, 국소, 관절내 주사 경로 또는 적용 주사 경로를 통해 이환된 조직에 또는 그 위에 직접적으로 전달하는 것을 포함할 수 있다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본 개시는 암을 치료하기 위한 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 개시의 단백질 복합체를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법을 제공한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 본 개시는 암을 치료하기 위한 방법으로서, 치료를 필요로 하는 환자에게 본 개시의 단백질 복합체 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 유효량의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법을 제공한다.

[0101] **키트**

[0102] 본 개시의 단백질 복합체는 다양한 키트에 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 단백질 복합체를 포함하는 약학적 조성물은 키트로서 공급될 수 있다. 키트는 단백질 복합체를 포함하는 용기를 포함할 수 있다.

치료 단백질 복합체는 단일 또는 다중 용량을 위한 주사 가능한 용액의 형태로, 또는 주사 전에 재구성될 멸균 분말로서 제공될 수 있다. 대안적으로, 이러한 키트는 치료 단백질 복합체의 투여를 위한 건조-분말 분산기, 액체 에어로졸 발생기, 또는 분무기를 포함할 수 있다. 이러한 키트는 약학적 조성물의 적응증 및 용법에 대한 서면 정보를 추가로 포함할 수 있다.

[0103] 달리 규정되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 용어들은, 본 발명이 속한 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 단수 형태인 부정관사 및 정관사는 달리 분명하게 표시되지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 본원에서 "또는"에 대한 임의의 언급은 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 것으로 의도된다.

[0104] 용어 "적어도", "초과", 또는 "이상"이 2 개 이상의 일련의 수치 값에서 첫 번째 수치 값 앞에 올 때마다, 용어 "적어도", "초과" 또는 "이상"은 일련의 수치 값에서 각각의 수치 값에 적용된다. 예를 들어, 1, 2, 또는 3 이상은 1 이상, 2 이상, 또는 3 이상과 같다.

[0105] 용어 "이내", "미만", "이하" 또는 "최대"가 2 개 이상의 일련의 수치 값에서 첫 번째 수치 값 앞에 올 때마다, 용어 "이내"는, "미만" 또는 "이하" 또는 "최대"는 일련의 수치 값에서 각각의 수치 값에 적용된다. 예를 들어, 3, 2, 또는 1 이하는 3 이하, 2 이하, 또는 1 이하와 같다.

[0106] 값이 범위로 기술되는 경우, 이러한 개시는 이러한 범위 내의 모든 가능한 하위 범위뿐만 아니라 특정 수치 값 또는 특정 하위 범위가 분명히 명시되어 있는지의 여부에 관계없이 이러한 범위 내에 속하는 특정 수치 값의 개시를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0107] **실시예**

[0108] 하기 실시예는 본원에 기재된 장치, 방법, 시스템, 및 키트의 예시이며 이의 범위에 대해 비-제한적이다.

[0109] **실시예 1**

[0110] **IFNα 및 PD-L1 특이적 이중 결합 항체(DBA)의 선택**

[0111] 이 실시예는 본 개시의 센서 도메인의 분리, 구체적으로, IFNα 및 PD-L1 특이적 이중 결합 항체(DBA)의 선별을 설명한다. 항-PD-L1 및 항-IFNα DBA를 텀블러 항체 파지 디스플레이 라이브러리(Distributed Bio, Inc.)로부터 분리하였다. 항체 파지 디스플레이 라이브러리를 하기 표 2에 제시된 바와 같이 기재된 PD-L1 결합 항체로부터 10 개의 중쇄("HC") CDR3 서열(서열번호 1 - 서열번호 10)과 조합된 Superhuman 2.0 항체 라이브러리의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 경쇄 다양성을 도입하도록 작제하였다.

[0112] **표 2 - PD-L1 결합제의 HC-CDR3**

SEQ ID NO	서열	설명
SEQ ID NO: 1	CARDRIAVAGFDYW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 2	CAKEVFSGWYDYW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 3	CTTDLLSLELDDAFDIW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 4	CARSLFPTIFGVEVAFDIW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 5	CARDSYYYDSFDYW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 6	CARHGEWGSGWPFDYW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 7	CARDLLPAIFSGEVNDAFDIW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 8	CARETIAVAGFDPW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 9	CARDVLPTIFGVVSDAFDIW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 10	CARGDYGDYFDYW	PD-L1 결합제의 HC-CDR3

[0113]

[0114] 라이브러리를 PD-L1(PD-L1 결합을 야기하기 위해, 여기서 PD-L1이 마커로서 작용함)과 IFNα(IFNα 결합을 야기하기 위해, 여기서 IFNα가 센서 도메인에 의해 조절되는 치료 도메인임) 사이에서 교대하는 4회 라운드의 선별에 적용하였다. 각 라운드에서 파지 라이브러리를 항원(PD-L1 또는 IFNα)과 함께 인큐베이션하고, 자성 비드 상에 포획하고, Kingfisher 자성 입자 프로세서에서 세척하고, 자성 비드로부터 용리시키고, *이. 콜라이*에서 계대시켜 증폭시켰다. 라운드 1에서, 파지 라이브러리를 50 nM의 인간 PD-L1-Fc 융합체(R&D Systems, Prod. Num. 156-B7)와 함께 인큐베이션하고, 단백질 G 자기 비드 상에 포획하였다. 라운드 2에서, 파지 라이브러리를 100 nM의 비오티닐화된 인간 IFNα(Genscript, Prod. Num. Z03003, 표준 프로토콜을 사용하여 비오티닐화된)와 함께 인큐베이션하고, 스트렙타비딘 자성 비드 상에 포획하였다. 라운드 3에서, 파지 라이브러리를 50 nM의 사이노몰

구스 PD-L1-Fc 융합체와 함께 인큐베이션하고, 단백질 G 자성 비드 상에 포획하였다. 라운드 4에서, 파지 라이브러리를 50 nM의 비오티닐화된 인간 IFNα와 함께 인큐베이션하고, 스트렙타비딘 자성 비드 상에 포획하였다. 최종 선별물을 단일 콜로니로서 플레이팅하고, Sanger 시퀀싱을 위해 380 개의 콜로니를 골랐다. 41 개의 독특한 클론을 발현을 위해 선택하였다. 각 클론에 대한 scFv 서열을 *이. 콜라이* 발현에 대해 코돈-최적화하고, 상응하는 DNA 서열을 T7 프로모터, 번역 개시 부위, Myc 태그, scFv 서열, V5 태그 서열, 및 T7 종결자를 갖는 gBlocks(Integrated DNA Technologies, Inc.)로서 합성하였다. 항체 가변 영역의 프레임워크 서열이 생식계열 서열과 상이한 경우, 클론의 제2 버전을 생식계열 서열로 합성하였다. gBlock 발현 단편의 예시적인 서열은 도 3에 나타나 있다(서열번호 40, GCGAATTAATACGACTCACTATAGGGCTTAAGTATAAGGAGAATAATATATGTCTACTTCAACAGAACAAAAGTTAATTAGTGAAGAAGATTTACAGGTCCA GTTGGTTCAGTCAGGCGCAGAAGTCAAAAAGCCGGGAGCGAGTGTCAAAGTATCTTGTAAAGCGAGCGGTGGTACTTTTAGTAGTTATGCGATTTCCTGGGT TCGCCAAGCCCCGGGACAGGGTCTGGAATGGATGGGTATTATTGACCCTTCCGTGACTTACACCCGCTACGCTCAGAAATTCCAGGGACGTGTTACCATGAC CCGCGATACCAGCACCAGTACCGTTTACATGGAACTTTCCTCCCTGAGATCGGAAGACACGGCCGTGTATTATTGCGCTCGCTCACTCTTTCCGACCATCTT CGGCGTTGAAGTCGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGGTAAGTTCCGCAAGTGGCGGTGGTGGTAGTGGTGGAGGTGGATCAGGAGGAGG TGGTTCTCACGCATCAGACATTCAAATGACACAGAGTCCATCATCCCTTTCTGCCTCCGTGGGTGACCGGGTGACGATAACCTGCCAAGCTAGCCAAGACAT TAGCAACTATCTGAACTGGTACCAGCAAAAGCCTGGGAAAGCTCCGAAACTATTGATTTACGGTGCGTCGACTCTCCAGAGTGGGGTACCTAGTCGTTTTTC CGGTTCAGGGTCGGGTACAGATTTTACCCTTACTATTTCCTCTCTGCAGCCAGAAGACTTTGCTACTTATTACTGCCAACAGACTTATTCGACTCCGATTAC GTTTGGCCAGGGAACCAAAGTCGAAATCAAAGGCAAGCCGATCCCGAACCCTCTGCTGGGATTAGACAGCACGTAACTAGCATAACCCCTCTCTAAACGGAG GGGTTT). 각각의 gBlock 단편으로부터의 단백질을 무세포 전사/번역 시스템(Cosmo Bio USA, Inc., PURExfrex2.1, 제품 # GFK-PF213(DS Supplement), Prod. # GFK-PF005)을 사용하여 발현시켰다.

[0115] V5-태깅된 scFv를 함유하는 무세포 발현 샘플을 384-웰 플레이트에서 연속 희석하였다. Alexa Fluor 647-표지된 항-V5 항체를 Eu-표지된 IFNα 2a 또는 PD-L1과 함께 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션하고, HTRF 신호를 HTRF 레이저 모듈이 장착된 Envision(Perkin Elmer)에서 판독하였다. IFNα에 대한 인터페론 알파 수용체 2(IFNαR2) 결합을 차단하는 DBA 결합 도메인의 능력을 조사하기 위해, V5-태깅된 DBA scFv를 PURExfrex 2.1 시험관내 번역 시스템을 사용하여 합성하고 384 웰 플레이트에서 연속 희석하였다. Eu-표지된 IFNα를 IFNαR2-Fc 및 APC-표지된 항-Fc 항체와 함께 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션하고, HTRF 신호를 IFNα:IFNαR2 결합의 척도로서 Envision(Perkin Elmer)에서 판독하였다. 결합 및 억제 곡선으로부터의 형광 신호 값은 표 4에 요약되어 있고, IFNα 및 PD-L1에 대한 결합 곡선은 각각 도 4 및 도 5에 도시되어 있다. IFNαR2 차단 곡선은 도 6에 도시되어 있다. 서열번호 21 - 서열번호 27의 서열을 갖는 DBA는 IFNα(도 4)와 PD-L1(도 5) 둘 모두에 결합할 수 있었다. 서열번호 24는 IFNαR2에 대한 IFNα의 결합을 차단하고, 서열번호 26은 IFNαR2에 대한 IFNα의 결합을 감소시켰다(도 6).

[0116] 표 3 - DBA 및 대조

SEQ ID NO	서열	설명
SEQ ID NO: 21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF SNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMDSNSG GTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTL VTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGQGTKVEIK	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA
SEQ ID NO: 22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQGLEWVGWMDPKSGN TGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQ GTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNY LNWYQQKPGKAPKLLIYKASSLEPGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQKSND VPFTFGQGTKVEIK	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA
SEQ ID NO: 23	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTF SSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSG NTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWG QGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHAS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITN YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLESGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY SIPITFGQGTRLEIK	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA
SEQ ID NO: 24	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTF TGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWVNPNSG NTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWG QGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHAS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISN YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS YSPPPTFGQGTKLEIK	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA
SEQ ID NO: 25	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGNTF TDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNS GNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIW GQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHA SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIS NYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPPTFGQGTRLEIK	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA
SEQ ID NO: 26	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSVTYTR YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGT	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA

[0117]

SEQ ID NO	서열	설명
	LVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYL NWYQQKPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYST PITFGQGTKVEIK	
SEQ ID NO: 27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQGLEWMGWMDANNG NTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWG QGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHAS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSS YLNWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSS STPLSFGGGTKVEIK	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA
SEQ ID NO: 28	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTR YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTL VTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIK	항-HER2 대조
SEQ ID NO: 29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS DSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVT VSSAASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHP ATFGQGTKVEIK	항-PD-L1 대조
SEQ ID NO: 30	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFT EYIIHWVRQAPGKGLEWVASINPDYDITNY NQRFKGRFTISLDKSKRTAYLQMNSLRAED TAVYYCASWISDFFDYWGQGTLVTVSSAS GGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQSVSTSSYSYMHWY QQKPGKAPKVLISYASNLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSWGIPRT FGQGTKVEIK	항-IFNα 대조

[0118]

[0119] 표 4 - 결합 및 억제 곡선으로부터의 형광 신호 값

명칭	PDL1 결합	IFNα 결합	IFNAR2-IFN 결합
PDL1-IFN-R01-A03	2,715	20,447	42,528
PDL1-IFN-R01-A04	2,377	10,890	45,590
PDL1-IFN-R01-A05 (SEQ ID NO: 21)	3,113	7,115	50,505
PDL1-IFN-R01-A06 (SEQ ID NO: 22)	2,781	8,563	44,019
PDL1-IFN-R01-A07	3,010	4,496	52,343
PDL1-IFN-R01-A08	2,274	19,905	40,314
PDL1-IFN-R01-A09	1,628	6,585	50,070
PDL1-IFN-R01-A09V2	1,894	5,264	49,709
PDL1-IFN-R01-A10	1,969	6,105	48,781
PDL1-IFN-R01-A11 (SEQ ID NO: 23)	2,965	14,613	41,796
PDL1-IFN-R01-A12	2,133	9,478	53,273
PDL1-IFN-R01-B01	3,172	7,460	44,230
PDL1-IFN-R01-B02	2,695	7,190	42,135
PDL1-IFN-R01-B03	2,383	4,072	44,076
PDL1-IFN-R01-B04	2,518	12,736	42,948
PDL1-IFN-R01-B04V2	2,703	12,952	43,748
PDL1-IFN-R01-B05	2,074	3,480	50,563
PDL1-IFN-R01-B06	3,084	17,212	43,958
PDL1-IFN-R01-B07	2,897	6,271	40,647
PDL1-IFN-R01-B07V2	2,907	6,111	42,880
PDL1-IFN-R01-B08	2,924	4,042	46,089
PDL1-IFN-R01-B09 (SEQ ID NO: 24)	1,378	35,717	31,232
PDL1-IFN-R01-B10	899	4,118	46,508
PDL1-IFN-R01-B11	2,525	14,580	43,204
PDL1-IFN-R01-B12 (SEQ ID NO: 25)	2,977	9,230	44,505
PDL1-IFN-R01-C01	2,780	6,975	47,032
PDL1-IFN-R01-C02	2,923	4,123	49,398
PDL1-IFN-R01-C03	2,671	6,522	46,323
PDL1-IFN-R01-C04	2,917	7,761	48,699
PDL1-IFN-R01-C05	2,802	3,427	47,470
PDL1-IFN-R01-C06	399	4,380	49,878
PDL1-IFN-R01-C06V2	391	4,130	47,685
PDL1-IFN-R01-C07	2,139	24,494	43,262
PDL1-IFN-R01-C08 (SEQ ID NO: 26)	2,746	45,175	14,739
PDL1-IFN-R01-C08V2	2,812	55,319	16,753
PDL1-IFN-R01-C09	2,388	4,346	48,696
PDL1-IFN-R01-C10	2,489	12,727	43,275
PDL1-IFN-R01-C10V2	2,665	11,972	43,576
PDL1-IFN-R01-C11 (SEQ ID NO: 27)	3,043	7,730	40,503
PDL1-IFN-R01-C12	1,006	13,135	44,871

[0120]

명칭	PDL1 결합	IFNα 결합	IFNAR2-IFN 결합
PDL1-IFN-R01-D01	582	7,018	39,109
PDL1-IFN-R01-D03	2,904	6,084	42,638
PDL1-IFN-R01-D05	2,325	6,402	49,246
PDL1-IFN-R01-D06	2,907	8,326	45,581
PDL1-IFN-R01-D07	414	4,974	38,164
항-Her2 대조 (SEQ ID NO: 28)	425	4,275	52,922
항-PD-L1 대조 (SEQ ID NO: 29)	2,445	1,803	39,121
항-IFN 대조 (SEQ ID NO: 30)	416	19,098	51,190
DNA 부재 대조	422	4,135	45,042

[0121]

[0122] 실시예 2

[0123] 인간 PD-1 및 인간 IL-2에 결합하는 일련의 이중-결합 항체(DBA)의 분리

[0124] 이 실시예는 본 개시의 센서 도메인, 구체적으로, 인간 PD-1 및 인간 IL-2에 결합하는 일련의 DBA의 분리를 설명한다. 항-PD-1 및 항-IL-2 DBA를 텀블러 항체 파지 디스플레이 라이브러리(Distributed Bio, Inc.)로부터 분리하였다. 항체 파지 디스플레이 라이브러리를 PD-1 결합 항체로부터의 10 개의 중쇄 CDR3 서열(서열번호 11 - 서열번호 20)과 조합된 Superhuman 2.0 항체 라이브러리의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 경쇄 다양성을 도입하도록 작제하였다.

[0125] **표 5 - PD-1 결합제의 HC-CDR3**

SEQ ID NO	서열	설명
SEQ ID NO: 11	CAAGLFIW	PD-1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 12	CAGGWLDW	PD-1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 13	CARDHLGGSYQPW	PD-1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 14	CARDLVGVSPGINYVPRYYYYYYGMDVW	PD-1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 15	CARDTGLGYYYGSGDFDYW	PD-1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 16	CARSGYSYGYYFDYW	PD-1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 17	CARTGGYPAIDSW	PD-1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 18	CASGWDVW	PD-1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 19	CASSPLQWVDVW	PD-1 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 20	CTSGMDVW	PD-1 결합제의 HC-CDR3

[0126]

[0127] 이 라이브러리를 표준 프로토콜로 4회 라운드의 선별에 적용하였다. 요약하면, 파지 라이브러리를 항원과 함께 인큐베이션한 다음, 자성 비드 상에서 포획하고, Kingfisher 자성 입자 프로세서에서 세척하고, 자성 비드로부터 용리시키고, *이. 콜라이*에서 계대시켜 증폭시켰다. 라운드 1을 50 nM 인간 PD-1-His 융합체(R&D Systems, Prod. Num. 8986-PD)와 함께 인큐베이션하고, TRIS NTA 비오틴(Sigma-Aldrich Prod. Num. 75543) 및 스트렙타비딘 자성 비드로 포획하였다. 라운드 2를 100 nM 비오티닐화된 IL-2(Creative Biomart, Prod. Num. IL2-501H, 표준 프로토콜을 사용하여 비오티닐화됨)와 함께 인큐베이션하고, 스트렙타비딘 자성 비드 상에 포획하였다. 라운드 3을 50 nM 사이노몰구스 PD-1-Fc 융합체(R&D Systems, Prod. Num. 8578-PD)와 함께 인큐베이션하고, 단백질 G 자성 비드 상에 포획하였다. 라운드 4를 50 nM 비오티닐화된 인간 IL-2와 함께 인큐베이션하고, 스트렙타비딘 자성 비드 상에 포획하였다. 최종 선별물을 단일 콜로니로서 플레이팅하고, Sanger 시퀀싱을 위해 380 개의 콜로니를 골랐다. 151 개의 독특한 클론을 발현을 위해 선택하였다. 각 클론에 대한 scFv 서열을 *이. 콜라이* 발현에 대해 코돈-최적화하고, 상응하는 DNA 서열을 T7 프로모터, 번역 개시 부위 및 T7 종결자를 갖는 gBlock으로서 합성을 위해 Integrated DNA Technologies, Inc.(IDT)로 보냈다(도 3의 예시적인 gBlock 서열 참조). scFv를 코딩하는 각각의 gBlock으로부터의 단백질을 PURExpress 시험관내 단백질 합성 키트(New England Biolabs, Inc., Prod. Num. E6800)를 사용하여 발현시켰다. PURExpress scFv 단백질을 HTRF 결합 검정 및 세포-기반 기능 검정에 직접 사용하였다. 각각의 scFv를 PD-1 및 인간 IL-2에 대한 결합에 대해 시험하였다. 81 개의 항체는 PD-1과 IL-2 둘 모두에 대해 이중-결합 활성을 나타냈고, 결합 곡선의 형광 신호 값의 요약은 표 7에 나타나 있다. IL-2 수용체 결합을 차단하는 DBA 결합 도메인의 능력을 조사하기 위해, V5-태깅된 DBA scFv를 384 웰 플레이트에서 연속 희석하였다. 유로퓸-표지된 스트렙타비딘, 비오틴-표지된 IL-2(Acro Biosystems, Prod. Num. IL2-H82E4), IL-2 수용체 베타(Fc-IL2RB)(Acro Biosystems, Prod. Num. ILB-H5253), 및 APC-표지된 항-Fc 항체. 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션하고, HTRF 신호를 IL-2:IL2RB 결합의 척도로서 Envision(Perkin Elmer)에서 판독하였다. 4 개의 scFv(서열번호 31 - 서열번호 34)는 PD-1에 결합하고, IL-2에 결합하고, IL-2RB에 대한 IL-2의 결합을 차단하였다(표 7).

[0128] 표 6 - DBA 및 대조

SEQ ID NO	서열	설명
SEQ ID NO: 31	QVQLVQSGAEVKKPGVSVKVSCKASGYTF PRSYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPHSGDT YYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARDTGLGYYYGSGDFDYWG QGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHAS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISR YLNWYQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAN RFPLTFGPGTKVDIK	PD-1 마커 및 IL-2 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA
SEQ ID NO: 32	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PRYHIHWVRQAPGQGLEWMGMINPSGGTT TYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARDTGLGYYYGSGDFDYWG QGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHAS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS HSFPLTFGGGTKVEIK	PD-1 마커 및 IL-2 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA
SEQ ID NO: 33	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TRYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINAYNGD TNYAQKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARDSYYYDSFDYWGQGTL VTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTITDWLA WYQQKPGKAPKLLIYGASNLQGGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSS WTFGQGTKVEIK	PD-1 마커 및 IL-2 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA
SEQ ID NO: 34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGST TYAQSFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCASGWDVWGQGTLVTVSSASG GGGSGGGGSGGGGSHASDIVMTQSPDSLA VSLGERATINCKSSQSVFSSANNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFGTP VTFGGGTKVEIK	PD-1 마커 및 IL-2 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA

[0129]

[0130] 표 7

명칭	PD1 결합	IL2 결합	IL2RB 차단
DNA 부재	5	6	1,490
PD1-IL2-R01-H08	576	-9	1,829
PD1-IL2-R01-H09	1,015	131	1,772
PD1-IL2-R02-A03	1,508	635	1,714
PD1-IL2-R02-A04	909	978	1,618
PD1-IL2-R02-A05	1,557	23	1,735
PD1-IL2-R02-A06	357	515	1,772
PD1-IL2-R02-A08	995	520	1,612
PD1-IL2-R02-A09	1,421	1,470	1,495
PD1-IL2-R02-A10	500	838	1,847
PD1-IL2-R02-A11	1,625	1,559	1,783
PD1-IL2-R02-A12	1,725	130	1,586
PD1-IL2-R02-B01	746	1,077	1,516
PD1-IL2-R02-B02	1,740	1,107	1,849
PD1-IL2-R02-B04	11	2,346	1,536
PD1-IL2-R02-B05	1,665	2,489	1,613
PD1-IL2-R02-B06	1,527	32	1,605
PD1-IL2-R02-B07	1,685	628	1,814
PD1-IL2-R02-B08	1,446	92	1,680
PD1-IL2-R02-B10	211	343	1,607
PD1-IL2-R02-B11	1,426	915	1,509
PD1-IL2-R02-B12	1,264	316	1,762
PD1-IL2-R02-C01	1,463	296	1,743
PD1-IL2-R02-C02 (SEQ ID NO: 31)	1,299	298	1,069
PD1-IL2-R02-C03 (SEQ ID NO: 32)	1,383	293	1,211
PD1-IL2-R02-C04	1,622	575	1,857
PD1-IL2-R02-C06	1,376	34	1,684
PD1-IL2-R02-C07	34	87	1,607
PD1-IL2-R02-C08	1,468	619	1,671
PD1-IL2-R02-C10	174	256	1,757
PD1-IL2-R02-C12	1,367	340	1,723
PD1-IL2-R02-D01	1,421	68	1,614
PD1-IL2-R02-D02	1,473	539	1,726
PD1-IL2-R06-A10	1,269	9	1,796
PD1-IL2-R06-A11	1,376	34	1,762
PD1-IL2-R06-A12	1,305	7	1,681
PD1-IL2-R06-B01	10	2,109	1,307
PD1-IL2-R06-B02	1,666	15	1,799
PD1-IL2-R06-B03	923	4	1,661
PD1-IL2-R06-B04	1,782	28	1,666

[0131]

명칭	PD1 결합	IL2 결합	IL2RB 차단
PD1-IL2-R06-B06	1,223	17	1,648
PD1-IL2-R06-B08	1,777	1,160	1,738
PD1-IL2-R06-B10	13	31	1,847
PD1-IL2-R06-B11	1,534	24	1,699
PD1-IL2-R06-B12	822	1,125	1,604
PD1-IL2-R06-C02	1,667	26	1,671
PD1-IL2-R06-C04	1,491	7	1,759
PD1-IL2-R06-C08	1,448	8	1,693
PD1-IL2-R06-C09	1,158	1,525	1,602
PD1-IL2-R06-C11	1,879	-2	1,785
PD1-IL2-R06-C12	1,669	1,998	1,033
PD1-IL2-R06-D02	280	432	1,677
PD1-IL2-R06-D03	9	93	1,606
PD1-IL2-R06-D05	505	-3	1,786
PD1-IL2-R06-D07	1,577	24	1,820
PD1-IL2-R06-D10	1,751	49	1,719
PD1-IL2-R06-D11	405	593	1,576
PD1-IL2-R06-D12	1,024	1,423	1,649
PD1-IL2-R06-E01	1,628	3	1,724
PD1-IL2-R06-E02	1,554	16	1,598
PD1-IL2-R06-E04 (SEQ ID NO: 33)	50	247	1,108
PD1-IL2-R06-E05	1,364	14	1,734
PD1-IL2-R06-E06	1,627	15	1,735
PD1-IL2-R06-E07	1,801	12	1,698
PD1-IL2-R06-E09	1,467	11	1,511
PD1-IL2-R06-E11	1,805	294	1,767
PD1-IL2-R06-E12	4	-7	1,735
PD1-IL2-R06-F01	196	280	1,629
PD1-IL2-R06-F03	1,377	28	1,642
PD1-IL2-R06-F04	26	779	1,726
PD1-IL2-R06-F05	1,493	18	1,625
PD1-IL2-R06-F06	1,577	46	1,595
PD1-IL2-R06-F07	1,544	335	1,682
PD1-IL2-R06-F08	1,570	9	1,780
PD1-IL2-R06-F09	30	41	1,776
PD1-IL2-R06-F10	1,745	24	1,607
PD1-IL2-R06-F11	1,586	12	1,574
PD1-IL2-R06-F12	623	8	1,645
PD1-IL2-R06-G01	130	184	1,640
PD1-IL2-R06-G02	1,754	20	1,623
PD1-IL2-R06-G04	1,348	13	1,596
PD1-IL2-R06-G05	1,382	10	1,846

[0132]

명칭	PD1 결합	IL2 결합	IL2RB 차단
PD1-IL2-R06-G06	1,383	4	1,744
PD1-IL2-R06-G08	1,708	124	1,533
PD1-IL2-R06-G09	557	756	1,527
PD1-IL2-R06-G10	1,595	35	1,703
PD1-IL2-R06-G11	1,469	17	1,709
PD1-IL2-R06-G12	1,281	1,479	1,713
PD1-IL2-R06-H01	381	4	1,647
PD1-IL2-R06-H02	1,501	20	1,748
PD1-IL2-R06-H03	1,132	1,449	1,617
PD1-IL2-R06-H04	355	1	1,677
PD1-IL2-R06-H05	1,409	21	1,561
PD1-IL2-R06-H06	1,491	23	1,650
PD1-IL2-R06-H07	12	13	1,701
PD1-IL2-R06-H08	847	1,118	1,746
PD1-IL2-R06-H09	1,732	22	1,662
PD1-IL2-R06-H10	830	1,151	1,569
PD1-IL2-R07-A03	1,786	28	1,511
PD1-IL2-R07-A04	730	973	1,613
PD1-IL2-R07-A05	477	663	1,327
PD1-IL2-R07-A08	1,628	841	1,618
PD1-IL2-R07-A09 (SEQ ID NO: 34)	1,235	2,040	910
PD1-IL2-R07-A10	1,716	63	1,518
PD1-IL2-R07-B01	1,397	32	1,565
PD1-IL2-R07-B02	192	321	1,634
PD1-IL2-R07-B03	65	202	1,604
PD1-IL2-R07-B04	1,862	410	1,527
PD1-IL2-R07-B05	965	351	1,389
PD1-IL2-R07-B06	1,882	44	1,497
PD1-IL2-R07-B07	6	2,549	1,517
PD1-IL2-R07-B08	906	1,047	1,475
PD1-IL2-R07-B09	1,788	27	1,384
PD1-IL2-R07-B10	18	19	1,635
PD1-IL2-R07-B11	1,765	9	1,641
PD1-IL2-R07-C01	230	367	1,536
PD1-IL2-R07-C02	236	304	1,500
PD1-IL2-R07-C03	20	1,347	1,536
PD1-IL2-R07-C07	15	275	1,665
PD1-IL2-R07-C10	1,064	317	1,550
PD1-IL2-R07-C11	1,523	642	1,460
PD1-IL2-R07-C12	1,377	49	1,707
PD1-IL2-R07-D01	1,541	79	1,657
PD1-IL2-R07-D03	1,483	33	1,481

[0133]

명칭	PD1 결합	IL2 결합	IL2RB 차단
PD1-IL2-R07-D04	923	1,104	1,517
PD1-IL2-R07-D06	1,664	416	1,734
PD1-IL2-R07-D07	6	835	1,512
PD1-IL2-R07-D10	1,580	193	1,572
PD1-IL2-R07-D11	1,401	798	1,614
PD1-IL2-R07-E02	1,473	992	1,830
PD1-IL2-R07-E03	1,459	422	1,683
PD1-IL2-R07-E05	512	913	1,513
PD1-IL2-R07-E06	1,483	1,178	1,526
PD1-IL2-R07-E07	1,181	1,060	1,524
PD1-IL2-R07-E08	1,604	472	1,717
PD1-IL2-R07-E09	1,733	23	1,569
PD1-IL2-R07-E10	1,472	251	1,545
PD1-IL2-R07-E11	1,146	56	1,777
PD1-IL2-R07-E12	1,698	106	1,764
PD1-IL2-R07-F01	3	17	1,529
PD1-IL2-R07-F02	348	752	1,537
PD1-IL2-R07-F03	1,788	520	1,750
PD1-IL2-R07-F04	1,416	145	1,767
PD1-IL2-R07-F06	1,422	438	1,579
PD1-IL2-R07-F09	1,589	17	1,456
PD1-IL2-R07-F10	24	19	1,778
PD1-IL2-R07-F12	505	196	1,553
PD1-IL2-R07-G01	4	214	1,560
PD1-IL2-R07-G02	1,610	61	1,735
PD1-IL2-R07-G04	82	147	1,600
PD1-IL2-R07-G05	981	216	1,475
PD1-IL2-R07-G06	860	512	1,655
PD1-R04-C10	1,552	4	1,550
PD1-R07-A05	653	19	1,730
PD1-R07-A10	484	25	2,290
PD1-R07-C09	1,911	20	2,080
PD1-R07-D03	1,733	22	2,208
PD1-R07-D05	1,760	16	1,578
PD1-R07-D06	1,997	22	1,749
PD1-R07-E05	633	24	2,246
PD1-R07-G12	907	11	1,577
PD1-R15-B02	1,671	28	1,797
PDL1-DB03-H02	18	11	1,725
항-Her2 (SEQ ID NO: 28)	4	20	1,636

[0134]

[0135] **실시예 3**

[0136] **이중 결합 항체(DBA)의 표적에 대한 경쟁적 결합**

[0137] 이 실시예는 이중 결합 항체(DBA)의 치료 도메인과 마커 사이의 경쟁적 결합을 설명한다. DBA 결합 도메인에 대한 결합에 대하여 IFNα(치료)와 경쟁하는 PD-L1(마커)의 능력을 시험하기 위해, V5-태깅된 DBA 또는 대조 scFv를 PURExpress 2.1 시험관내 번역 시스템을 사용하여 합성하고, 단일 희석에서 384 웰 플레이트에 첨가하였다. Eu-표지된 PD-L1 및 Alexa Fluor 647-표지된 항-V5 항체를 모든 웰에 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. 적정 농도의 IFNα를 모든 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. HTRF 신호를 Envision(Perkin Elmer)에서 판독하였다. 도 7에 나타낸 바와 같이, IFNα는 DBA 클론 B09(서열번호 24) 및 C08(서열번호 26)에 대한 결합에 대해 PD-L1과 경쟁한 반면, 항-PD-L1 단일-특이성 항체의 결합은 IFNα의 농도에 영향을 받지 않았다.

[0138] **실시예 4**

[0139] **개선된 결합 친화도에 대한 이중 결합 항체(DBA)의 스크리닝**

[0140] 이 실시예는 개선된 결합 친화도에 대한 이중 결합 항체(DBA)의 스크리닝을 예시한다. 각 DBA에 대한 서열을 이것이 유래된 모 단일 특이성 항체로 및 동일한 모 단일 특이성 항체로부터 유래된 다른 DBA로 정렬하였다. 이러한 서열 정보를 사용하여, CDR 영역 내에 및 이에 인접한 아미노산 치환을 갖는 변이체를 어느 한 항원에 대한 변경된 결합을 시험하도록 설계하였다. 또한, 안정성을 개선할 수 있는 서열 변이체가 고려되었다. 대표적인 변이체는 표 8 및 표 9에 나타나 있다. 표 8 및 표 9에 제공된 CDR 서열은 HCDR1 - HCDR2 - HCDR3에 상응하며, 치환은 밑줄이 그어지고 굵게 표시된다. 이중 결합 PD-L1 및 IFNα 변이체의 서열은 표 10에 제공된다.

[0141] **표 8 - 항-PDL1 02_A08, DBA PDL1-IFN_1A05, 및 변이체의 중쇄 CDR 영역**

SEQ ID NO	설명	CDR 서열
SEQ ID NO: 305	모 단일특이성 항체 PDL1_02_A08	CKASGYTFSGYYMHW - WMGWMDPNSGYTGYAHQFQGRV – CAKEVFSGWYDYWGQ
SEQ ID NO: 306	이중-결합 항체 (DBA) PDL1-IFN R01 A05	CKASGYTFSNYYIHW - WMGWMDSNSGGTGYAQKFQGRV - CAKEVFSGWYDYWGQ
SEQ ID NO: 307	DBA 변이체 H_N36G	CKASGYTFS**G**YYIHW - WMGWMDSNSGGTGYAQKFQGRV - CAKEVFSGWYDYWGQ
SEQ ID NO: 308	DBA 변이체 H_I39V_S58P_Q69H_K70Q	CKASGYTFSNYY**V**HW - WMGWMD**P**NSGGTGYA**HQ**FQGRV - CAKEVFSGWYDYWGQ
SEQ ID NO: 309	DBA 변이체 H_G64Y_Q69H	CKASGYTFSNYYIHW - WMGWMDSNSG**Y**TGYA**H**KFQGRV - CAKEVFSGWYDYWGQ

[0142]

[0143] **표 9 - 항-PDL1 02_A08, DBA PDL1-IFN_1A05, 및 변이체의 경쇄 CDR 영역**

SEQ ID NO	작제물	CDR 서열
SEQ ID NO: 310	모 단일특이성 항체 PDL1 02 A08	CRASQTISSYLNWY - IYAASTLESGVPSR - YYCQQGYSTPITFGPGTKVDIK
SEQ ID NO: 311	이중-결합 항체 (DBA) PDL1-IFN_R01_A05	CRASQSISSYLNWY - IYAASSLQSGVPSR - YYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 312	L_Q68E	CRASQSISSYLNWY - IYAASSL**E**SGVPSR - YYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 313	L_Q68E_E125D	CRASQSISSYLNWY - IYAASSL**E**SGVPSR - YYCQQSYSTPYTFGQGTKV**D**IK

[0144]

[0145] **표 10 - 이중 결합 PD-L1 및 IFNα 변이체의 서열**

SEQ ID NO	변이체	서열
SEQ ID NO: 35	H_N36G	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYIHW VRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTGYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDY WGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 36	H_I39V_S58P_Q69H_K70Q	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYVHW VRQAPGQGLEWMGWMDPNSGGTGYAHQFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDY WGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 37	H_G64Y_Q69H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHW VRQAPGQGLEWMGWMDSNSGYTGYAHKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDY WGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 38	L_Q68E	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHW VRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTGYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDY WGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 39	L_Q68E_E125D	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHW VRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTGYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDY WGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVDIK

[0146]

[0147] 각 변이체에 대한 scFv 서열을 *이. 콜라이* 발현에 대해 코돈-최적화하고, 상응하는 DNA 서열을 T7 프로모터, 번역 개시 부위, Myc 태그, scFv 서열, V5 태그 서열, 및 T7 종결자를 갖는 gBlocks(Integrated DNA Technologies, Inc.)로서 합성하였다. gBlock 단편에 의해 코딩된 단백질을 무세포 전사/번역 시스템(Cosmo Bio USA, Inc., PURExfrex2.1, 제품 # GFK-PF213(DS Supplement), Prod. # GFK-PF005)을 사용하여 발현시켰다. 무세포 발현 샘플을 실시예 1에 기재된 바와 같이 PD-L1 및 IFNα 결합에 대해 검정하였다.

[0148] 상이한 결합 친화도를 갖는 변이체는 또한 파지 디스플레이 및 mRNA 디스플레이와 같은 디스플레이 방법에 의해 생성될 수 있다. 이러한 방법에 사용하기 위한 라이브러리는 무작위 아미노산 변화로 CDR을 변화시키거나 변화에 적합한 것으로 확인된 CDR의 위치를 변화시킴으로써 모 항체로부터 생성될 수 있다.

[0149] **실시예 5**

[0150] **이중 결합 항체(DBA)의 결합 친화도**

[0151] 이 실시예는 단백질 복합체, 특히, 이중 결합 항체(DBA)의 결합 친화도를 설명한다. 변이체를 PURExfrex 2.1 시험관내 번역 시스템을 사용하여 V5-태깅된 scFv로서 합성하고, 시험을 위해 1X 동역학 완충제(KB, forteBIO)에서 1:30 희석하였다. 비오티닐화된 항-V5 항체(클론 SV5-Pk1 BioRad, EZ-Link® Sulfo-NHS-LC-Biotin, THERMO를 사용하여 비오티닐화된)를 1X KB에서 80 nM으로 희석한 다음, OctetRED96e 기기에서 스트렙타비딘 바이오센서 팁(SA, forteBIO) 상에 로딩하였다. 이후, 이러한 팁에 240 초 동안 scFv를 로딩하였다. 로딩된 팁을 60 초 동안 1X KB로 옮겨 기준선을 확립한 다음, 160 nM ACRO 인간 PDL1-his에 150 초 동안 침지시켜 결합을 측정하고, 이후 1X KB에 180 초 동안 침지하여 해리를 측정하였다. 이러한 해리 직후, 1X KB의 기준선 신호를 측정하고, 팁을 5,000 nM IFNα2b(GenScript)에 150 초 동안 침지시켜 결합을 측정하고, 이후 1X KB에 240 초 동안 침지하여 해리를 측정하였다. 데이터를 1:1 동역학 모델에 피팅하였다. IFNα2b의 결합에 대한 반응은 정

성적 음성 또는 양성이었다. 표 11에서 사용된 DBA 변이체의 서열은 표 8 및 표 9에 제공되어 있다.

[0152] **표 11 - DBA 변이체의 결합 동역학**

[0153]

	KD (PD-L1, nM)	IFNα 결합 (5uM 에서)
H_G64Y_Q69H	13	+/-
H_I39V_S58P_Q69H_K70Q	8	-
H_N36G	37	+
L_Q68E	21	+
L_Q68E_E125D	21	+
PDL1-IFN_R01_A05	120	비시험

[0154] 이러한 또는 다른 항체 포맷에서 DBA의 친화도는 생물층 간섭계(예를 들어, Octet, Molecular Devices LLC.) 표면 플라스몬 공명(예를 들어, BiaCore, GE Healthcare Life Sciences), 동역학 배제(KinExA, Sapidyne Instruments, Inc.), 또는 다른 생물물리학적 방법을 포함하는 단백질 상호작용의 표준 측정 방법을 사용하여 정량적 또는 반-정량적 측정을 생성하기 위해 유사한 방식으로 측정될 수 있다. 또한, 공유 연결된 작제물에서 DBA에 대한 표적의 겉보기 친화도는 비연결된 결합제에 대한 경쟁에 의해 이들 방법으로 측정될 수 있다.

[0155] **실시예 6**

[0156] **이중 결합 항체(DBA)-사이토카인 단백질 복합체**

[0157] 이 실시예는 본 개시의 이중 결합 항체(DBA)-사이토카인 단백질 복합체를 설명한다. 본 개시의 다양한 DBA-사이토카인 단백질 복합체를 사이토카인, 링커, 및 하나 이상의 이중 결합 항체 도메인을 포함하도록 설계하였다. 예시적인 단백질 복합체는 도 8(좌측)에 도시되어 있고, 이의 아미노산 서열은 도 8(우측)에 도시되어 있다. 다른 예시적인 작제물의 그림 표현은 도 9에 나타나 있다(서열번호 42 - 서열번호 54 및 서열번호 77 - 서열번호 79).

[0158] 일련의 DBA-사이토카인 단백질 복합체는 2 개의 마커 결합 도메인 및 1 개의 치료 도메인으로 설계될 수 있다. 표 14에 제공된 서열과 함께 표 13에 제공된 이러한 시리즈에 사용된 DBA는 마커 및 치료 도메인에 대해 다양한 친화도를 나타낸다. 예시적인 DBA 복합체는 표 12, 표 15, 및 표 16에 제공된다.

[0159] 표 12 - 예시적인 DBA 사이토카인 단백질 복합체

SEQ ID NO	서열	설명
SEQ ID NO: 42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT KNYMHWVRQAPGQGLEWLGWVSPDSGYTG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCTTDLLSLELDDAFDIWGQGTMVTVS SASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPG KAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK PRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIK DVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVN NVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQ DWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGS VRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCAVTDFM PEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSY FMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHN HHTTKSFSRTPGK	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA 센서 도메인을 갖고 IFNα 치료 활성을 갖는 PD-L1/IFNα 단백질 복합체
SEQ ID NO: 43	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKD RHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIF NLFSTKDSSAAWDETLLDKFCTELYQQLNDL EACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFRRI TLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQ ERLRRKEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYI HWVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSAKTTA PSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPV TLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRG PTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVE VHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDW MSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVR APQVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMP EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYF MYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNH HTTKSFSRTPGK	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA 센서 도메인을 갖고 IFNα 치료 활성을 갖는 PD-L1/IFNα 단백질 복합체
SEQ ID NO: 44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYL NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYT FGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGA SVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLN SWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA 센서 도메인을 갖고 IFNα 치료 활성을 갖는 PD-L1/IFNα 단백질 복합체
SEQ ID NO: 45	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSVTYTRYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할

[0160]

SEQ ID NO	서열	설명
	YYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSA KTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGY FPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTL SSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI EPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIK DVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVN NVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQ DWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGS VRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCAVTDFM PEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSY FMVSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHN HHTTKSFSRTPGK	수 있는 DBA 센서 도메인을 갖고 IFNα 치료 활성을 갖는 PD-L1/IFNα 단백질 복합체
SEQ ID NO: 46	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKD RHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIF NLFSTKDSSAAWDETLLDKFCTELYQQLNDL EACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFRRI TLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQ ERLRRKEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGIIDPSVTYTRYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSAKTT APSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEP VTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPR GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDV LMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNV EVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDW MSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVR APQVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMP EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYF MYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNH HTTKSFSRTPGK	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA 센서 도메인을 갖고 IFNα 치료 활성을 갖는 PD-L1/IFNα 단백질 복합체
SEQ ID NO: 47	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPITF GQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGAS VVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNS WTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYT CEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	PD-L1 마커 및 IFNα 치료 도메인에 결합할 수 있는 DBA 센서 도메인을 갖고 IFNα 치료 활성을 갖는 PD-L1/IFNα 단백질 복합체
SEQ ID NO: 48	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKD RHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIF NLFSTKDSSAAWDETLLDKFCTELYQQLNDL EACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFRRI TLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQ ERLRRKEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGIIDPSVTYTRYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	예시적인 Seq_C_Pep1 비대칭 DBA-사이토카인 복합체 scFv-IgG 포맷

[0161]

SEQ ID NO	서열	설명
	ARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGG GGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQTYSTPITFGQGTKVEIKAKTTA PSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPV TLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRG PTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVE VHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDW MSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVR APQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPE DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM VSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHH TTKSFSRTPGK	
SEQ ID NO: 49	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSG YYIHWVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSAKT TAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPE PVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEP RGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKD VLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNN VEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQD WMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSV RAPQVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFM PEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSY FMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHN HHTTKSFSRTPGK	예시적인 Seq_C_Pep2 비대칭 DBA-사이토카인 복합체 scFv-IgG 포맷
SEQ ID NO: 50	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYL NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYT FGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGA SVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLN SWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	예시적인 Seq_C_Pep3 비대칭 DBA-사이토카인 복합체 scFv-IgG 포맷
SEQ ID NO: 51	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFST YYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGGTVYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYP LAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSST WPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPC PPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPI VTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQ TQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEF KCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYV LPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEW	PD1-IL2_6C12_N36T_Sym_L_Long_Pep1 대칭 DBA-사이토카인 복합체 IgG 포맷

[0162]

SEQ ID NO	서열	설명
	TNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRV EKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK	
SEQ ID NO: 52	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSII STLTVPGVGVPGAGVPGVGVPGGGVPGVGV PGGGVPGAGVPGGGVPGVGVPGAGVPGVGV PGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQY ISSGLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLDNGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYE RLPLTFGGGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQL TSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYE RHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	PD1-IL2_6C12_N36T_Sym_L_Long_Pep2 대칭 DBA-사이토카인 복합체 IgG 포맷
SEQ ID NO: 53	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSII STLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYYIHWV RQAPGQGLEWMGIINPSGGGTVYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAA GLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCG DTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSS GVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSIT CNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCP APNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVV VDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHRE DYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVN NKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEE MTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKT ELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNW VERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK	PD1-IL2_6C12_N36T_D68E_Sym_H_Short_Pep1 대칭 DBA-사이토카인 복합체 IgG 포맷
SEQ ID NO: 54	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISSGL AWYQQKPGKAPKLLIYKASSLENGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYERLPLT FGGGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGA SVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLN SWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	PD1-IL2_6C12_N36T_D68E_Sym_H_Short_Pep2 대칭 DBA-사이토카인 복합체 IgG 포맷
SEQ ID NO: 77	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTT YYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYA QNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCASGWDVWGQGTTVTVSSAKTTAPSVY PLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTS STWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK	PD1-IL2_L_7A05scFv_PD1-R07-A05_Pep1 비대칭 DBA-사이토카인

[0163]

SEQ ID NO	서열	설명
	PCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISL SPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHT AQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQV YVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYV EWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSD LRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTE SFSRTPGK	복합체 IgG-scFv 포맷
SEQ ID NO: 78	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTT YYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYA QNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCASGWDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GGGSGGGGSHASEIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVNTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYGSSPVTFGQGTRLEIKPRGPTIKPCPP CKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIV TCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQT QTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP PPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTN NGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP GGGGSGGGGSHHHHHH	PD1-IL2_L_7A05scFv_PD1-R07-A05_Pep2 비대칭 DBA-사이토카인 복합체 IgG-scFv 포맷
SEQ ID NO: 79	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTDMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSII STLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQS PATLSVSPGERATLSCRASQSVNTYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVYYCQQYGSSPVTFGQGTR LEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFL NNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQ DSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEAT HKTSTSPIVKSFNRNEC	PD1-IL2_L_7A05scFv_PD1-R07-A05_Pep3 비대칭 DBA-사이토카인 복합체 IgG-scFv 포맷

[0164]

[0165] 표 13 - 이중-결합 항체(DBA)

이중-결합 항체	마커	치료	HV* SEQ ID NO:	LV** SEQ ID NO:	HV_cdr1 SEQ ID NO:	HV_cdr2 SEQ ID NO:	HV_cdr3 SEQ ID NO:	LV_cdr1 SEQ ID NO:	LV_cdr2 SEQ ID NO:	LV_cdr3 SEQ ID NO:
AB001718	PD-1	IL-2	127	135	142	148	154	157	163	168
AB001744	PD-1	IL-2	128	136	143	148	154	158	163	169
AB002022	PD-1	IL-2	129	137	144	149	154	159	164	170
AB001609	PD-L1	IFNα	130	138	145	150	155	160	165	171
AB001638	PD-L1	IFNα	130	139	145	150	155	161	165	172
AB001843	PD-L1	IFNα	131	140	146	151	156	162	166	173
AB001866	PD-L1	IFNα	132	140	147	152	156	162	166	173
AB001875	PD-L1	IFNα	133	140	143	153	156	162	166	173
AB001909	PD-L1	IFNα	134	141	143	151	156	162	167	173

*HV 는 각각의 항체의 중쇄 가변 영역을 지칭함

**LV 는 각각의 항체의 경쇄 가변 영역을 지칭함

[0166]

[0167] 표 14 - DBA 단백질 성분의 서열

SEQ ID NO:	DBA 단백질 성분	서열
SEQ ID NO: 127	AB001718_HV	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG DTFSTYYVHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGGTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 128	AB001744_HV	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGGTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 129	AB002022_HV	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG DTFTRHYVHWVRQAPGQGLEWMGIIN PSGGYASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 130	AB001609_HV	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPS VTYTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVE VAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 131	AB001843_HV	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFSGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWM DSNSGGTGYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGW YDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 132	AB001866_HV	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFSNYYVHWVRQAPGQGLEWMGWM DPNSGGTGYAHQFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGW YDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 133	AB001875_HV	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWM DSNSGYTGYAQQFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGW YDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 134	AB001909_HV	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWM DSNSGGTGYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGW YDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 135	AB001718_LV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYI SSGLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLDN GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYERLPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 136	AB001744_LV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI GTGLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLDN GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYNRAPLTFGGGTKVEIK

[0168]

[0169]

SEQ ID NO:	DBA 단백질 성분	서열
SEQ ID NO: 137	AB002022_LV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI GRWLAWYQQKPGKAPKLLIYSASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYESFPVTFGPGTKVDIK
SEQ ID NO: 138	AB001609_LV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SNRLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSNSTPFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 139	AB001638_LV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSI SNYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQTYSTPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 140	AB001843_LV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 141	AB001909_LV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYSTPYTFGQGTKVDIK
SEQ ID NO: 142	AB001718_HV_cdr1	GDTFSTYYVH
SEQ ID NO: 143	AB001744_HV_cdr1	GYTFSNYYIH
SEQ ID NO: 144	AB002022_HV_cdr1	GDTFTRHYVH
SEQ ID NO: 145	AB001609_HV_cdr1	GGTFSSYAIS
SEQ ID NO: 146	AB001843_HV_cdr1	GYTFSGYYIH
SEQ ID NO: 147	AB001866_HV_cdr1	GYTFSNYYVH
SEQ ID NO: 148	AB001718_HV_cdr2	IINPSGGGTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 149	AB002022_HV_cdr2	IINPSGGYASYAQKFQG
SEQ ID NO: 150	AB001609_HV_cdr2	IIDPSVTYTRYAQKFQG
SEQ ID NO: 151	AB001843_HV_cdr2	WMDSNSGGTGYAQKFQG
SEQ ID NO: 152	AB001866_HV_cdr2	WMDPNSGGTGYAHQFQG
SEQ ID NO: 153	AB001875_HV_cdr2	WMDSNSGYTGYAQQFQG
SEQ ID NO: 154	AB001718_HV_cdr3	AAGLFI
SEQ ID NO: 155	AB001609_HV_cdr3	ARSLFPTIFGVEVAFDI
SEQ ID NO: 156	AB001843_HV_cdr3	AKEVFSGWYDY
SEQ ID NO: 157	AB001718_LV_cdr1	RASQYISSGLA
SEQ ID NO: 158	AB001744_LV_cdr1	RASQSIGTGLA
SEQ ID NO: 159	AB002022_LV_cdr1	RASQSIGRWLA
SEQ ID NO: 160	AB001609_LV_cdr1	RASQSISNRLA
SEQ ID NO: 161	AB001638_LV_cdr1	QASQSISNYLA
SEQ ID NO: 162	AB001843_LV_cdr1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 163	AB001718_LV_cdr2	KASSLDN
SEQ ID NO: 164	AB002022_LV_cdr2	SASNLET
SEQ ID NO: 165	AB001609_LV_cdr2	KASSLES
SEQ ID NO: 166	AB001843_LV_cdr2	AASSLQS
SEQ ID NO: 167	AB001909_LV_cdr2	AASSLES

[0170]

SEQ ID NO:	DBA 단백질 성분	서열
SEQ ID NO: 168	AB001718_LV_cdr3	QQYERLPL
SEQ ID NO: 169	AB001744_LV_cdr3	QQYNRAPL
SEQ ID NO: 170	AB002022_LV_cdr3	QQYESFPV
SEQ ID NO: 171	AB001609_LV_cdr3	QQSNSTPF
SEQ ID NO: 172	AB001638_LV_cdr3	QQTYSTPI
SEQ ID NO: 173	AB001843_LV_cdr3	QQSYSTPY

[0171] 표 15 - 예시적인 DBA-사이토카인 단백질 복합체

명칭	DBA / 치료	DBA	유형	DBA 도메인	치료 도메인	2nd Ab 도메인	중쇄 1 SEQ ID NO:	중쇄 2 SEQ ID NO:	중쇄 3 SEQ ID NO:
AF00 3229	PD-1 / IL-2	AB001 718	도 9b	2	1	N/A	80	97	114
AF00 3230	PD-1 / IL-2	AB001 744	도 9b	2	1	N/A	81	98	115
AF00 3232	PD-1 / IL-2	AB002 022	도 9b	2	1	N/A	82	99	116
AF00 3250	PD-1 / IL-2	AB001 718	도 9a	1	1	항-PD-1	83	100	117
AF00 3251	PD-1 / IL-2	AB001 744	도 9a	1	1	항-PD-1	84	101	118
AF00 3253	PD-1 / IL-2	AB002 022	도 9a	1	1	항-PD-1	85	102	119
AF00 3103	PD-L1 / IFNα	AB001 609	도 9b	2	1	N/A	86	103	120
AF00 3104	PD-L1 / IFNα	AB001 909	도 9b	2	1	N/A	87	104	126
AF00 3105	PD-L1 / IFNα	AB001 843	도 9b	2	1	N/A	88	105	122
AF00 3106	PD-L1 / IFNα	AB001 875	도 9b	2	1	N/A	89	106	123
AF00 3217	PD-L1 / IFNα	AB001 609	도 9a	1	1	항-PD-L1	90	107	124
AF00 3218	PD-L1 / IFNα	AB001 843	도 9a	1	1	항-PD-L1	91	108	125
AF00 3219	PD-L1 / IFNα	AB001 909	도 9a	1	1	항-PD-L1	92	109	126
AF00 2618	PD-L1 / IFNα	AB001 609	도 9d	2	2	N/A	93		110
AF00 2639	PD-L1 / IFNα	AB001 875	도 9d	2	2	N/A	94		111
AF00 2645	PD-L1 / IFNα	AB001 609	도 9e	2	2	N/A	95		112
AF00 2666	PD-L1 / IFNα	AB001 875	도 9e	2	2	N/A	96		277

[0172]

[0173] 표 16 - 표 15의 펩타이드의 서열

SEQ ID NO:	DBA	서열
SEQ ID NO: 80	AF003229 _Pep1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQ SIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGDTFSTYYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGGTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSS VTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDV SEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALP IQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQV YVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTE LNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTESFSRTPGK
SEQ ID NO: 81	AF003230 _Pep1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQ SIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGGTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSS VTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDV SEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALP IQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQV YVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTE LNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTESFSRTPGK
SEQ ID NO: 82	AF003232 _Pep1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQ SIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGDTFTRHYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGYASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSS VTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDV SEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALP IQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQV YVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTE LNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTESFSRTPGK
SEQ ID NO: 83	AF003250 _Pep1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQ

[0174]

SEQ ID NO:	DBA	서열
		SIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGDTFSTYYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGGTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSS VTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDV SEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALP IQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQV YVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTE LNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTESFSRTPGK
SEQ ID NO: 84	AF003251 _Pep1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQ SIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGGTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSS VTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDV SEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALP IQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQV YVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTE LNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTESFSRTPGK
SEQ ID NO: 85	AF003253 _Pep1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQ SIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGDTFTRHYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGYASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSS VTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDV SEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALP IQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQV YVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTE LNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTESFSRTPGK
SEQ ID NO: 86	AF003103 _Pep1	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF CTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFR RITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQERLRRKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSVTYTRYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFP TIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTT

[0175]

[0176]

SEQ ID NO:	DBA	서열
		GSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVV DVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRA PQVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 87	AF003104_Pep1	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF CTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFR RITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQERLRRKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGS QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHWVRQA PGQGLEWMGWMDSNSGGTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSS AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNV AHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFP PKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHT AQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNK DLGAPIERTISKPKGSVRAPQVCVLPPPEEEMTKKQVTLWC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMY SKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 88	AF003105_Pep1	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF CTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFR RITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQERLRRKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFSGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKE VFSGWYDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVD VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSA LPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAP QVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 89	AF003106_Pep1	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF CTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFR RITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQERLRRKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGYTG YAQQFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKE VFSGWYDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK

[0177]

SEQ ID NO:	DBA	서열
		PCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVD VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSA LPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAP QVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 90	AF003217_Pep1	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF CTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFR RITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQERLRRKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSVTYTRYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFP TIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTT GSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVV DVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRA PQVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 91	AF003218_Pep1	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF CTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFR RITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQERLRRKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFSGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKE VFSGWYDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVD VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSA LPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAP QVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 92	AF003219_Pep1	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF CTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFR RITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIVRSLSLSTNLQERLRRKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKE VFSGWYDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVD VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSA

SEQ ID NO:	DBA	서열
		LPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAP QVCVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 93	AF002618 _Pep1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGIIDPSVTYTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTV SSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFI FPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVN NKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLT CMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG K
SEQ ID NO: 94	AF002639 _Pep1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHWVRQA PGQGLEWMGWMDSNSGYTGYAQQFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSA KTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA HPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHT AQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNK DLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCM VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYS KLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 95	AF002645 _Pep1	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF YTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQR ITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEVP GVGVPGAGVPGVGVPGGGVPGVGVPGGGVPGAGVPGGGV PGVGVPGAGVPGVGVPGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSVTYTRYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFP TIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTT GSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVV DVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 96	AF002666 _Pep1	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF YTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQR ITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEVP GVGVPGAGVPGVGVPGGGVPGVGVPGGGVPGAGVPGGGV PGVGVPGAGVPGVGVPGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKV

[0178]

[0179]

SEQ ID NO:	DBA	서열
		SCKASGYTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGYTG YAQQFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKE VFSGWYDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVD VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSA LPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAP QVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGK TELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCS VVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 97	AF003229 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFSTYYVHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGGTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPS VYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSS GVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASS TKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDV LMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQT HREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAP IERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFM PEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGG SHHHHHH
SEQ ID NO: 98	AF003230 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGGTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSV YPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSG VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASST KVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTH REDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPI ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFM PEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGG SHHHHHH
SEQ ID NO: 99	AF003232 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTRHYVHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGYASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPS VYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSS GVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASS TKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDV LMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQT HREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAP IERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFM PEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGG SHHHHHH
SEQ ID NO: 100	AF003250 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYYVHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCASGWDVWGQGTTVTVSSASGGGGS

SEQ ID NO:	DBA	서열
		GGGGSGGGGSHASEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VNTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT EFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYGSSPVTFGQGTRLEIKPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVV DVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGGSHHHHHH
SEQ ID NO: 101	AF003251 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYYVHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCASGWDVWGQGTTVTVSSASGGGGS GGGGSGGGGSHASEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VNTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT EFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYGSSPVTFGQGTRLEIKPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVV DVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGGSHHHHHH
SEQ ID NO: 102	AF003253 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYYVHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCASGWDVWGQGTTVTVSSASGGGGS GGGGSGGGGSHASEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VNTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT EFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYGSSPVTFGQGTRLEIKPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVV DVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSC SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGGSHHHHHH
SEQ ID NO: 103	AF003103 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGIIDPSVTYTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTV SSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFI FPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVN NKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLS CAVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM VSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG KHHHHHH
SEQ ID NO: 104	AF003104 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHWVRQA PGQGLEWMGWMDSNSGGTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSA KTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA

[0180]

SEQ ID NO:	DBA	서열
		HPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHT AQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNK DLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCA VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVS KLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKH HHHHH
SEQ ID NO: 105	AF003105 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYIHWVRQA PGQGLEWMGWMDSNSGGTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSA KTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA HPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHT AQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNK DLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCA VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVS KLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKH HHHHH
SEQ ID NO: 106	AF003106 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHWVRQA PGQGLEWMGWMDSNSGYTGYAQQFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSA KTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA HPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHT AQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNK DLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCA VTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVS KLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKH HHHHH
SEQ ID NO: 107	AF003217 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKNYMHWVRQ APGQGLEWLGWVSPDSGYTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCTTDLLSLELDDAFDIWGQGTMVT VSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTK LEIKPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISL SPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDY NSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTIS KPKGSVRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIY VEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNW VERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 108	AF003218 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKNYMHWVRQ APGQGLEWLGWVSPDSGYTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCTTDLLSLELDDAFDIWGQGTMVT VSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTK LEIKPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISL

[0181]

SEQ ID NO:	DBA	서열
		SPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDY NSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTIS KPKGSVRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIY VEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNW VERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 109	AF003219 _Pep2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKNYMHWVRQ APGQGLEWLGWVSPDSGYTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCTTDLLSLELDDAFDIWGQGTMVT VSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTK LEIKPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISL SPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDY NSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTIS KPKGSVRAPQVYVLPPCEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIY VEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNW VERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
SEQ ID NO: 110	AF002618 _Pep2	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF YTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQR ITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISNRLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSTPFTFGQGTKVEIKR ADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI DGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHN SYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
SEQ ID NO: 111	AF002639 _Pep2	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEE FGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF YTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQR ITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWK IDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHN SYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
SEQ ID NO: 112	AF002645 _Pep2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSNSTPFTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGG ASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR NEC
SEQ ID NO: 114	AF003229 _Pep3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISSGLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLDNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYERLPLTFGGGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTS GGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQD SKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSF NRNEC

[0182]

SEQ ID NO:	DBA	서열
SEQ ID NO: 115	AF003230 _Pep3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTGLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLDNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYNRAPLTFGGGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTS GGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQD SKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSF NRNEC
SEQ ID NO: 116	AF003232 _Pep3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRWLAWYQQKPG KAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQYESFPVTFGPGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTS GGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQD SKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSF NRNEC
SEQ ID NO: 126	AF003219 _Pep3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYSTPYTFGQGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSG GASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDS KDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC

[0183]

[0184] **실시예 7**

[0185] **PD-L1/IFNα 단백질 복합체에 의한 감소된 유형 I IFNα 리포터 활성화**

[0186] 이 실시예는 조절되지 않은 항체-IFNα 면역 사이토카인에 비해, 본 개시의 PD-L1/IFNα 단백질 복합체, 특히 PD-L1/IFNα DBA/사이토카인 복합체에 의한 감소된 유형 I IFNα 리포터 활성화를 입증한다. 이 실험에 사용된 DBA-사이토카인 단백질 복합체 및 대조 면역 사이토카인은 도 9e에 예시된 바와 같이 "GGGGS"의 4 개 반복부로 구성된 링커를 통해 중쇄의 N-말단에 융합된 IFNα를 갖는 IgG 단백질이었다. 2 개의 DBA-사이토카인 복합체, C08 INFα

[0187] (CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEM
IQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAV
RKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGII
DPSVTYTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVA
FDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGS
LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP
CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVE
VHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKG
SVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLD
SDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK; SEQ ID NO:
57 및
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPITFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSS
EQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT
LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC; SEQ ID NO: 58) 및

[0188] B09 IFNα
(CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEM
IQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAV
RKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWM
GWVNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFG
VEVAFDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTW
[0189] NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGP
TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVN
NVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISK
PKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEP
VLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK; SEQ ID
NO: 59 및
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSPPPTFGQGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSS
EQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT
LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC; SEQ ID NO: 60), 및

[0190]

[0191] 2 개의 대조 면역-사이토카인, 항-Her2 IFNα

(CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEM
IQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAV
RKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG
WINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVE
VAFDIWGQGTTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS
GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTI
KPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNN
VEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKP
KGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEP
VLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK; SEQ ID
NO: 61 및

[0192] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIIDRLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSE
QLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTL
TKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC; SEQ ID NO: 62) and anti-PD-L1 IFNα
(CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEM
IQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAV
RKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARI
YPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMD
YWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSL
SSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPC
PPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV

[0193] HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGS
VRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS
DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK; SEQ ID NO: 63
및
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPS
SEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTL
TLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC; SEQ ID NO: 64)

[0194]

[0195] 에 대한 유전자를 합성하고, HEK293 세포에서 발현시키고, 단백질 A를 정제하였다(GenScript). 적정 농도의 DBA-사이토카인 복합체 및 항체-사이토카인 대조를 완전 DMEM(+10% FBS, 2 mM L-글루타민, 소듐 피루베이트)에서 50,000 개의 유형 I IFNα 리포터 세포(InvivoGen)와 함께 96-웰 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 37℃에서 밤새 인큐베이션하고, 20 uL의 배양 상청액을 180 uL의 QUANTI-Blue Solution(InvivoGen)에 첨가함으로써 현상하였다. 실온에서 30 분 인큐베이션 후, 플레이트를 630 nm에서 Envision(Perkin Elmer) 상에서 판독하였다. PD-L1의 부재 하에, IFNα 테더링된 PD-L1-IFNα DBA 복합체 C08 및 B09는 등몰량의 대조 항-PD-L1 또는 항-HER2 IFNα 면역사이토카인과 비교하여 감소된 리포터 활성화를 나타냈다(도 10).

[0196] **실시예 8**

[0197] **PD-1/IL-2 이중 결합 항체(DBA) 사이토카인 복합체에 의한**

[0198] **감소된 $CD8^+$ T 세포 STAT5 인산화**

[0199] 이 실시예는 본 개시의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체에 의한 CD8+ T-세포 STAT5 인산화를 설명한다. 표 17에 나타낸 PD-1/IL-2 DBA에 대한 유전자를 합성하고 링커(Genscript)를 통해 중쇄 또는 경쇄의 N-말단에 융합된 IL-2를 갖는 IgG 단백질로서 HEK293에서 발현시켰다. 항체 중 2 개만이 scFv로서 IL-2RB에 대한 IL-2 결합을 차단했지만, 30 개 초과의 항체가 연결된 IL-2 도메인에 의해 IL-2 신호전달을 감소시킬 수 있었다. 분석을 위해 이러한 DBA의 예시적인 세트를 선택하고, 대조 항-HER2-IL-2 면역사이토카인과 비교하였다(표 17).

[0200] **표 17 - IgG PD-1/IL-2 DBA 단백질 복합체**

명칭	중쇄 서열 SEQ ID NO	경쇄 서열 SEQ ID NO
항-HER2	(SEQ ID NO: 65) EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWV ARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISAD TSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCS RWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTL GCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSG VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSST WPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEP RGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFI FPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSE DDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTH REDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKG SVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTL TCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTEL NYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHH TTKSFSRTPGK	(SEQ ID NO: 66) APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLTVP GVGVPGAGVPGVGVPGGGVPG VGVPGGGVPGAGVPGGGVPGV GVPGAGVPGVGVPGGGDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQD VNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIF PPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNS WTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKD EYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNEC
2-A08	(SEQ ID NO: 67) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK VSGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEW MGWINPNSGDTGYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARDTGLGYYYGSGDFDYWGQGT LVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTT GSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKV DKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAA GGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCV VVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHT AQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIE RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEM TKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHE GLHNHHTTKSFSRTPGK	(SEQ ID NO: 68) APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLTVP GVGVPGAGVPGVGVPGGGVPG VGVPGGGVPGAGVPGGGVPGV GVPGAGVPGVGVPGGGDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCQASQD IHNYLNWYQQKPGKAPKLLIYD VSNLETGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQAISFPLT FGGGTKVEIKRADAAPTVSIFPP SSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNSW TDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKS FNRNEC
2-A11	(SEQ ID NO: 69) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGHTFTRYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPSGGYATYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CASGWDVWGQGTLVTVSSAKTTA	(SEQ ID NO: 70) APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADET

[0201]

명칭	중쇄 서열 SEQ ID NO	경쇄 서열 SEQ ID NO
2-B05	PSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPA VLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSIT CNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKD VLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQ ISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNS TLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCK VNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQ VYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTE PVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWV ERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK	ATIVEFLNRWITFCQSIISTLTVP GVGVPGAGVPGVGVPGGGVPG VGVPGGGVPGAGVPGGGVPGV GVPGAGVPGVGVPGGGDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI NSWLAWYQQKPGKAPKLLIYA TSTLESGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYSFPP TFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFP PSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNSW TDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKS FNRNEC
	(SEQ ID NO: 71) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLE WMGIINPRAGYTSYALKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CAGGWLDWGQGTLVTVSSAKTTA PSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPA VLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSIT CNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKD VLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQ ISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNS TLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCK VNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQ VYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTE PVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWV ERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK	(SEQ ID NO: 72) APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLTVP GVGVPGAGVPGVGVPGGGVPG VGVPGGGVPGAGVPGGGVPGV GVPGAGVPGVGVPGGGDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSFTMPI TFGQGTRLEIKRADAAPTVSIFP PSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNSW TDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKS FNRNEC
2-B07	(SEQ ID NO: 73) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGDTFTRHYVHWVRQAPGQGLE WMGIINPSGGYASYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPS VYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKG YFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAV LQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPC PPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDV LMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNST LRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV	(SEQ ID NO: 74) APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLTVP GVGVPGAGVPGVGVPGGGVPG VGVPGGGVPGAGVPGGGVPGV GVPGAGVPGVGVPGGGDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI GRWLAWYQQKPGKAPKLLIYS ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQANSFPV

[0202]

명칭	중쇄 서열 SEQ ID NO	경쇄 서열 SEQ ID NO
	NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQV YVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEP VLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRT PGK	TFGPGTKVDIKRADAAPTVSIFP PSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNSW TDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKS FNRNEC
7-A04	(SEQ ID NO: 75) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPRAGYTSYALKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CTSGMDVWGQGTLVTVSSAKTTAP SVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPA VLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSIT CNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKD VLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQ ISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNS TLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCK VNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQ VYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTE PVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWV ERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK	(SEQ ID NO: 76) APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLTVP GVGVPGAGVPGVGVPGGGVPG VGVPGGGVPGAGVPGGGVPGV GVPGAGVPGVGVPGGGDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI STWLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYSFPV TFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFP PSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNSW TDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKS FNRNEC

[0203]

[0204] PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체를 완전 RPMI(+10% FBS, 2 mM L-글루타민, 소듐 피루베이트)에서 연속 희석하고, 96-웰 플레이트에 첨가하였다. $2x10^5$ 개의 인간 PBMC를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 37℃에서 20 분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 등가 부피의 미리 가온된 고정 완충제(Biolegend)를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 37℃에서 10 분 동안 인큐베이션하였다. 이후, 세포를 4℃에서 30 분 동안 미리 냉각된 Perm 완충제 III(BD Biosciences)에 고정시켰다. 세포를 FACS 세척 완충제(PBS + 2% FBS, 2 mM EDTA)로 세척하고, FACS 세척 완충제에서 1:20 희석된 CD3, CD4, CD8(BioLegend) 및 포스포-STAT5(BD Biosciences)에 대해 지시된 형광단 표지 항체로 염색하였다. 세포를 4℃에서 1 시간 인큐베이션하고, FACS 세척 완충제로 세척하고, SA3800 스펙트럼 분석기에서 분석하였다. PD-1의 부재 하에, PD-1/IL-2 DBA/사이토카인 복합체는 단일특이적 대조 항-HER2 IL-2 면역사이토카인과 비교하여 T 세포에서 더 적은 STAT5 인산화를 유도하였다(도 11).

[0205] **실시예 9**

[0206] **PD-L1/IFNα 이중 결합 항체(DBA) 사이토카인 복합체에 의해**

[0207] **조절된 인터페론 수용체 결합**

[0208] 이 실시예는 PD-L1/IFNα DBA-사이토카인 복합체에 의해 조절된 인터페론 수용체 결합을 설명한다. 분석을 위해 서열번호 41 및 서열번호 55(MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGNTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTRLEIKGKPIPNPLLGLDST)의 DBA-사이토카인 복합체를 HER2 결합 scFv에 기반한 유사한 구조를 갖는 음성 대조(서열번호 56, MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGKPIPNPLLGLDST)와 함께 선택하였다. 단백질을 무세포 전사/번역 시스템(Cosmo Bio USA, Inc., PURExpress2.1, 제품 # GFK-PF213(DS Supplement), Prod. # GFK-PF005)을 사용하여 발현시켰다. 96-웰 ELISA 플레이트를 4℃에서 밤새 50 ng/웰의 항-V5 항체(SV5-pk1)로 코팅하였다. 플레이트를 0.05% Tween 20(SBT)을 갖는 200 ul/웰의 SuperBlock을 첨가함으로써 2회 세척하고, 최종 SBT 세척물을 흡인 전에 실온에서

15 분 동안 인큐베이션하였다. 이후, SBT에서 각각의 작제물에 대한 단백질의 일련의 희석액을 항-V5-코팅된 플레이트에 50 μl/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 각 플레이트를 0.05% Tween 20을 갖는 PBS(PBST)로 3회 세척하였다. 이어서, 결합된 작제물을 항-IFNα, IFNαR2-비오틴, PDL1-hFc-Avi 또는 50 ul/웰의 SBT 중 IFNαR2-비오틴과 PDL1-hFc-Avi의 조합으로 실온에서 1 시간 동안 탐침하였다. 플레이트를 PBST로 3회 세척하였다. 염소 항-mIgG-HRP 또는 스트렙타비딘-HRP를 50 ul/웰로 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 인큐베이션한 후 PBST로 3회 세척하였다. 50 ul/웰의 TMB를 첨가하여 플레이트를 현상하고, 등가 부피의 ELISA 정지 용액으로 반응을 종결시켰다. 도 12(좌측 상단)에 나타낸 바와 같이, DBA-IFNα 복합체(서열번호 41)에 대한 IFNαR2 결합은 PD-L1의 첨가에 따라 용량 의존적 방식으로 증가하였다. 대조 HER2-특이성 항체-IFNα 복합체(서열번호 56)에 대한 IFNαR2 결합은 PD-L1의 첨가에 의해 영향을 받지 않았다(도 12 우측 상단). 서열번호 55를 함유하는 DBA-IFNα 복합체에 대한 IFNαR2 결합은 이러한 농도에서 PD-L1의 첨가에 의해 영향을 받지 않았다(도 12 하단). 서열번호 55의 단백질 복합체는, 서열번호 55의 센서 도메인이 서열번호 41의 센서 도메인보다 IFNα에 대해 더 높은 친화도를 갖는 것을 제외하고, 서열번호 41의 단백질 복합체와 유사했다. 본 발명의 단백질 복합체는 마커에 대한 이들의 친화도와 치료 도메인에 대한 이들의 친화도 사이의 정확한 균형을 필요로 할 수 있다.

[0209] **실시예 10**

[0210] **시험관내 PD-L1 의존적 IFNα 활성에 대한 PD-L1/IFNα 단백질 복합체**

[0211] 이 실시예는 시험관내 PD-L1 의존적 IFNα 활성에 대한 PD-L1/IFNα 단백질 복합체를 설명한다. PD-L1/IFNα 단백질 복합체는 PD-L1 마커에 결합할 수 있는 DBA 및 단백질 복합체가 링커를 통해 IFNα 치료 사이토카인에 연결된 IFNα 치료 도메인을 포함하였다. PD-L1의 부재 하에, PD-L1 센서 도메인을 IFNα 치료 도메인에 결합하여, IFNα를 치료적 불활성으로 만들었다. PD-L1의 존재 하에(예를 들어, PD-L1은 종양 세포 또는 면역 세포와 같은 세포에서 발현됨), PD-L1 센서 도메인을 PD-L1에 결합하여, IFNα 치료 도메인을 결합 해제하고, IFNα가 치료적 활성을 나타내게 하였다.

[0212] PD-L1/IFNα 단백질 복합체를 설계하고 재조합적으로 발현시키거나 화학적으로 합성하였다. PD-L1/IFNα 단백질 복합체를 시험관내에서 세포에 투여하였다(예를 들어, 세포 배양물에서). PD-L1 마커의 부재 하에, IFNα 도메인은 PD-L1 센서 도메인에 결합된 채로 남아 있고 치료 효과는 관찰되지 않았다. 세포는 내인성으로 또는 활성화 후에, 또는 PD-L1을 코딩하는 유전자의 도입 후에 PD-L1을 발현할 수 있었다. 세포가 PD-L1 마커를 발현하는 종양 세포인 경우, 치료 효과는 세포 성장의 억제 또는 IFNα-반응성 유전자의 유도일 수 있다. 세포가 면역 세포인 경우, 치료 효과는 IFN-반응성 유전자의 세포 성장, 활성화 또는 유도일 수 있다. 세포가 세포 유형의 혼합물의 일부인 경우, 임의의 이들 변화는 혼합물에서 반응하는 세포 집단에 대해 모니터링될 수 있다.

[0213] **실시예 11**

[0214] **생체내 PD-L1 의존적 IFNα 활성**

[0215] 이 실시예는 생체내 PD-L1 의존적 IFNα 활성에 대한 PD-L1/IFNα 단백질 복합체를 설명한다. PD-L1/IFNα 단백질 복합체는 링커를 통해 IFNα 사이토카인에 연결된 PD-L1 센서 도메인(예를 들어, 항-PD-L1 항체 또는 항-PD-L1 scFv)을 포함하였고, 여기서 IFNα 사이토카인은 치료 도메인이다. PD-L1의 부재 하에, PD-L1 센서 도메인을 IFNα 치료 도메인에 결합하여, IFNα를 치료적 불활성으로 만들었다. PD-L1의 존재 하에(예를 들어, PD-L1은 종양 세포 또는 면역 세포와 같은 세포에서 발현됨), PD-L1 센서 도메인을 PD-L1에 결합하여, IFNα 치료 도메인을 결합 해제하고, IFNα가 치료적 활성을 나타내게 하였다.

[0216] PD-L1/IFNα 단백질 복합체를 재조합적으로 발현시키거나 화학적으로 합성하였다. PD-L1/IFNα 단백질 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 생체내 투여하였다. 투여를 정맥내, 근육내, 피하, 피내, 복강내, 또는 점막으로 수행하였다. PD-L1의 부재 하에, IFNα 치료 도메인은 PD-L1 센서 도메인에 결합된 채로 남아 있고 치료 효능은 관찰되지 않았다(예를 들어, 대상체에서 세포 증식은 억제되지 않았다). PD-L1의 존재 하에, PD-L1 센서 도메인은 PD-L1에 결합하고 IFNα 치료 도메인을 결합 해제하였다. 치료 효능이 관찰되었다(예를 들어, 세포 증식이 억제되거나 면역 세포 활성화가 일어났다). 세포는 PD-L1을 발현하는 종양 세포였다. 대상체는 치료를 필요로 하는 인간 또는 비인간 동물이었다. 대상체는 질환이 있었다. 질환은 암이었다.

[0217] **실시예 12**

[0218] **인간 세포에서 PD-1 의존적 IL-2 활성**

[0219] 이 실시예는 시험관내 및 생체내에서 인간 세포에서의 PD-1 의존적 IL-2 활성에 대한 PD-1/IL-2 단백질 복합체를 설명한다. PD-1/IL-2 단백질 복합체는 링커를 통해 IL-2 사이토카인 치료 도메인에 연결된 PD-1 센서 도메인(예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-1 scFv)을 포함하였고, 여기서 IL-2 사이토카인은 치료 도메인이다. PD-1의 부재 하에, PD-1 센서 도메인은 IL-2 치료 도메인에 결합하여, IL-2를 치료적 불활성으로 만들었다. PD-1의 존재 하에(예를 들어, PD-1은 면역 세포와 같은 세포에서 발현됨), PD-1 센서 도메인은 PD-1에 결합하여, IL-2 치료 도메인을 결합 해제하고 IL-2가 치료적 활성을 나타내게 하였다.

[0220] PD-1/IL-2 단백질 복합체를 재조합적으로 발현시키거나 화학적으로 합성하였다. PD-1/IL-2 단백질 복합체를 시험관내에서 인간 세포에 또는 생체내에서 마우스 또는 이를 필요로 하는 인간 대상체에 투여하였다. 인간 세포는 PD-1을 발현하는 세포였다. 마우스 또는 인간 대상체에 대한 투여를 정맥내, 근육내, 피하, 피내, 복강내, 또는 점막으로 수행하였다. PD-1의 부재 하에, IL-2 치료 도메인은 PD-1 센서 도메인에 결합된 채로 남아 있고 치료 효능은 관찰되지 않았다(예를 들어, 시험관내 및 대상체에서의 세포 활성화는 변경되지 않았다). PD-1의 존재 하에, PD-1 센서 도메인은 PD-1에 결합하고 IL-2 치료 도메인을 결합 해제하였다. 치료 효능이 관찰되었다(예를 들어, 세포 활성화가 시험관내에서, 및 대상체에서 생체내에서 관찰되었다). 대상체는 질환이 있었다. 질환은 암이었다. 세포는 내인성으로 또는 활성화 후에, 또는 PD-1을 코딩하는 유전자의 도입 후에 PD-1을 발현할 수 있었다. 치료 효과는 IL2-반응성 유전자의 세포 성장, 분화, 활성화 또는 유도일 수 있다. 시험관내에서 세포가 세포 유형의 혼합물의 일부인 경우, 임의의 이들 변화는 혼합물에서 반응하는 세포 집단에 대해 모니터링될 수 있다.

[0221] **실시예 13**

[0222] **종양 조직에서의 생체활성**

[0223] 이 실시예는 종양 조직에서의 생체활성을 설명한다. 본 개시의 단백질 복합체를 재조합적으로 발현시키거나 화학적으로 합성하였다. 단백질 복합체는 치료 도메인에 연결된 센서 도메인을 포함하였다. 링커는 펩타이드 링커였다. 센서 도메인은 치료제 및 마커에 결합할 수 있었다. 마커의 경우 부재 하에, 센서 도메인은 치료 도메인에 결합하여, 치료 도메인이 이의 표적에 결합할 수 없고 치료적 활성을 발휘할 수 없게 만들었다. 마커의 존재 하에, 센서 도메인은 마커에 결합하여 치료 도메인이 이의 표적에 자유롭게 결합하고 치료적 활성을 발휘할 수 있게 만들었다. 단백질 복합체를 시험관내에서 세포에 또는 생체내에서 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하였다. 세포는 센서 도메인이 결합하는 마커를 발현하였다. 세포는 종양 세포 또는 면역 세포였다. 대상체는 인간 또는 비인간 동물이었다. 대상체는 질환이 있었다. 질환은 암이었다. 대상체에 대한 투여를 정맥내, 근육내, 피하, 피내, 복강내, 또는 점막으로 수행하였다.

[0224] 단백질-복합체의 투여 시, 센서 도메인은 대상체에서 생체내에서 또는 시험관내에서 마커에 결합하고 치료 도메인을 결합 해제하였다. 치료 효능은 대상체에서 생체내에서 또는 시험관내에서 관찰되었으며, 예를 들어, 종양 세포의 세포 증식이 느려지거나 완전히 중단되고 종양 세포가 제거되었다.

[0225] **실시예 14**

[0226] **단백질 복합체의 종양 모델에서의 활성**

[0227] 이 실시예는 종양 모델에서의 활성을 설명한다. 종양 모델로 단백질 복합체의 효능 및 전신 표적내 효과를 평가하였다. 종양 모델로 치료 도메인의 센서 도메인 조절된 활성을 나타내는 본 개시의 단백질 복합체의 능력을 평가하였다.

[0228] 본 개시의 단백질 복합체를 재조합적으로 발현시키거나 화학적으로 합성하였다. 단백질 복합체는 치료 도메인에 연결된 센서 도메인을 포함하였다. 링커는 펩타이드 링커였다. 센서 도메인은 치료 도메인 및 마커에 결합할 수 있었다. 마커의 부재 하에, 센서 도메인은 치료 도메인에 결합하여, 치료 도메인이 이의 표적에 결합할 수 없고 치료적 활성을 발휘할 수 없게 만들었다. 마커의 존재 하에, 센서 도메인은 마커에 결합하여 치료 도메인이 이의 표적에 자유롭게 결합하고 치료적 활성을 발휘할 수 있게 만들었다. 단백질 복합체를 시험관내 또는 생체내에서 종양 모델로 투여하였다. 종양 모델에서 종양 세포 또는 면역 세포는 센서 도메인이 결합하는 마커를 발현하였다. 생체내 투여를 정맥내, 근육내, 피하, 피내, 복강내, 또는 점막으로 수행하였다.

[0229] **종양 측정.** 단백질-복합체의 투여 전에, 또는 단백질-복합체가 투여되지 않은 대조 샘플에서, 종양의 측정은 종양이 계속 증식하고 있음을 지시하였다. 예를 들어, 종양 모델(예를 들어, 종양의 마우스 모델)에서 고형 종양을 캘리퍼스를 사용하여 측정하였다. 단백질-복합체의 투여 전에, 또는 단백질-복합체가 투여되지 않은 대조 샘

플에서, 고형 종양은 캘리퍼로 종양 크기의 증가하는 측정치에 의해 지시되는 바와 같이 크기가 계속 성장하였다. 단백질-복합체의 투여 시, 시간 경과에 따라, 센서 도메인은 종양 상에 발현된 마커에 결합하고, 치료 도메인은 결합되지 않아, 치료 효능을 야기하였다. 치료 효능은 시간 경과에 따라 캘리퍼로 종양 크기의 감소하는 측정치를 관찰함으로써 검증되었다.

[0230] **면역 활성화.** 단백질-복합체의 투여 전에, 또는 단백질-복합체가 투여되지 않은 대조 샘플에서, 고형 종양은 캘리퍼로 종양 크기의 증가하는 측정치에 의해 지시되는 바와 같이 크기가 계속 성장하였다. 단백질-복합체의 투여 시, 시간 경과에 따라, 센서 도메인은 종양 마커에 결합하고, 치료 도메인은 결합되지 않아, 치료 효능을 야기하였다. 치료 효능은 대조 샘플과 비교하여 종양, 림프절 또는 전신에서 면역 세포의 차이를 관찰함으로써 검증되었다. 차이는 면역 세포 표현형, 활성화 상태, 분화 상태 또는 특이성일 수 있다.

[0231] **사이토카인 마커의 전신 유도.** 대조와 비교할 때, 사이토카인 마커의 유도 또는 사이토카인 마커의 감소된 전신 유도는 단백질 복합체의 투여 시 관찰되지 않았다.

[0232] **체중 감소.** 대조와 비교할 때, 단백질 복합체의 투여 시 체중 감소가 관찰되지 않거나 체중 감소가 줄어든 것으로 관찰되었다.

[0233] **실시예 15**

[0234] **림프구 세포주에서 STAT5 인산화의 PD-1/IL-2 DBA 사이토카인 복합체 유도**

[0235] 이 실시예는 림프구 세포주에서 STAT5 인산화의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체 유도를 설명한다. PD-1에 대한 결합 시 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체 활성의 의존성을 평가하기 위해, PD-1-발현 변이체를 Hut78 또는 Jurkat E6.1과 같은 IL-2R+ T 세포주의 것으로 생성하였다. PD-1+ 및 PD-1-변이체 세포주를 적정 농도의 본 개시의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체로 처리하고, STAT5 인산화를 포스포-플로우, TR-FRET, 또는 IL-2 신호전달을 측정하기 위한 다른 검정에 의해 평가하였다.

[0236] HEK 293 IL-2 리포터 세포주를 PD-1을 발현하도록 조작하였다. PD-1+ 및 PD-1-변이체 세포주를 적정 농도의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체로 처리하고, 리포터 활성을 IL-2 신호전달의 측정치로서 평가하였다. PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체는 PD-1+ 변이체 세포주에서 증가된 역가를 나타냈다.

[0237] **실시예 16**

[0238] **STAT5 인산화 및 일차 림프구에서의 활성화 및**

[0239] **증식의 다른 마커의 PD-1/IL-2 DBA 사이토카인 복합체 유도**

[0240] 이 실시예는 STAT5 인산화 및 일차 림프구에서 활성화 및 증식의 다른 마커의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체 유도를 설명한다. PBMC를 세포 증식 염료로 표지하고, 적정 농도의 본 개시의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체와 함께 4 일 동안 인큐베이션하였다. CD4+ 및 CD8+ T 세포, Treg 세포, 및 자연 살해(NK) 세포 및 CD25와 같은 세포 활성화의 마커를 구별하기 위해 면역 세포 표현형 마커에 대해 지시된 항체로 PBMC를 염색하였다. 면역 세포 서브세트에 대한 염료 희석액을 증식의 측정으로서 유세포 분석에 의해 검사하였다.

[0241] 전체 T 세포를 면역자기 음성 선별(STEMCELL)을 사용하여 PBMC로부터 분리하고, 플레이트-결합된 항-CD3 및 가용성 항-CD28로 72 시간 동안 자극하여 PD-1의 발현을 유도하였다. PD-1+ T 세포를 적정 농도의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체와 함께 20 분 동안 인큐베이션하였다. STAT5 인산화를 고정 및 투과된 T 세포에서 유세포 분석에 의해 측정하였다. 일부 실험에서, PD-1은 PD-1 결합에 대한 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체 활성의 의존성을 평가하기 위해 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체로 처리하기 전에 항-PD-1로 T 세포에서 차단될 수 있다. PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체는 PD-1이 차단될 때 최소 STAT5 인산화를 유도하여, PD-1에 결합하는 이의 능력에 조건부인 활성을 나타냈다.

[0242] **실시예 17**

[0243] **비-종양 말초 조직에서 생체내 PD-1/IL-2 DBA 사이토카인 복합체 신호전달**

[0244] 이 실시예는 야생형 마우스의 혈액에서 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체 약동학 및 비-종양 말초 조직에서 복합체의 신호전달을 설명한다. PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체 및 적합한 비-조절된 대조, 예컨대, 항-PD-1, 항-HER2-IL-2, 또는 항-PD-1-IL-2의 혈청 반감기 및 말초 조직 활성을 복합체가 정맥내(i.v.) 투여된 마우스에서 측정하였다. 혈액, 비장, 또는 둘 모두를 치료 후 다양한 시점에 수집하고 염색하여 CD8+ T 세포 및 NK 세포

를 식별하였다.

[0245] 순환 중인 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체의 반감기를 조사하기 위해, 야생형 C57BL/6 마우스는 표 20에 개략된 바와 같이 단일 2.5 밀리그램/킬로그램 정맥내 용량의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체(2B07 IL-2 mut; 서열번호 205-206), 항-HER2/IL-2-사이토카인 복합체(Always-on IL-2 mut; 서열번호 64 및 서열번호 207), 또는 항-IL-2/IL-2-사이토카인 복합체(Always-off IL-2 mut; 서열번호 208-209)를 투여받았다. 마우스를 투여 후 30 분, 4 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 및 168 시간에 안와후동을 통해 채혈하였다. 혈액을 혈청 분리기 튜브에 수집하고, 분리된 혈청을 분석할 때까지 -80℃에서 동결시켰다. 사이토카인 복합체의 혈청 수준을 결정하기 위해, 96-웰 고-결합 ELISA 플레이트를 카보네이트-바이카보네이트 완충제 중 1 ug/mL의 토끼 항-hu IL-2 포획 항체(클론 ab9618, Abcam)로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 3회 세척하고 SuperBlock 차단 완충제(Thermo Scientific)로 1 시간 동안 차단하였다. 다양한 시점 및 처리군으로부터의 혈청 샘플을 SuperBlock에서 희석하고, 플레이트에 첨가하고, 1 시간 인큐베이션하였다. 사이토카인 복합체를 검출하기 위해, 플레이트를 SuperBlock에서 1:5000의 염소 항-마우스 Fc-HRP(Jackson ImmunoResearch)와 함께 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 플레이트를 세척하고 TMB 기질로 현상하였다. 450 nm에서 EnVision 2105 마이크로플레이트 리더(PerkinElmer)를 사용하여 흡광도(OD)를 측정하였다. 도 18에 도시된 바와 같이, 조사한 모든 시점에 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체는 항-IL-2/IL-2-사이토카인 복합체와 유사한 혈청 농도에서 검출되었다. 대조적으로, 비-조절된 항-HER2/IL-2-사이토카인 복합체의 혈청 농도는 시간이 지남에 따라 혈청 농도에서 더 큰 감소를 나타냈다.

[0246] **표 20 - IgG PD-1/IL-2 DBA 및 대조 단백질 복합체**

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
2B07 IL-2 mut	SEQ ID NO: 205	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGDTFTRHYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGYASYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPK IKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRV VSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEE MTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLR VEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 206	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRWLAWYQQKPGKAPKLLIYSASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYESFPVTFGPGTKVDIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
항-HER2/IL-2-사이토카인 복합체	SEQ ID NO: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRADAAP TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 207	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISAD TSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAP SVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGG PSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHRE DYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVY VLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSY FMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
Always-off IL-2 mut	SEQ ID NO: 208	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPL APVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIF PPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNST LRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPE EEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKL RVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 209	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYTYPYTFGGGTKLEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

[0247]

[0248] 말초 조직에서 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체의 활성를 조사하기 위해, 야생형 C57BL/6 마우스는 PBS 또는 표 20에 나타낸 바와 같이 단일 2.5 밀리그램/킬로그램 정맥내 용량의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체(2B07 IL-2 mut; 서열번호 205-206), 항-HER2/IL-2-사이토카인 복합체(Always-on IL-2 mut; 서열번호 64 및 서열번호 207), 항-IL-2/IL-2-사이토카인 복합체(Always-off IL-2 mut; 서열번호 208-209)을 투여받았다. 투여 전에, 각각의 IL-2 사이토카인 복합체 내의 온전한 IL-2의 존재를 생물학적 활성에 대한 이들의 가능성을 검증하는 수단으로서 ELISA에 의해 확인하였다. 혈액 및 비장을 처리 5 일 후에 수집하고, 비장 당 및 혈액 마이크로리터 당 CD8+ T 세포 및 NK 세포의 수를 정량화하기 위해 유세포 분석에 의해 분석하였다. PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체는 CD8 T 세포 또는 NK 세포의 확장을 유도하지 않은 반면, HER2/IL-2-사이토카인 복합체는 말초 CD8+ T 세포 및 NK 세포의 확장을 유도하였다(도 19a 내지 도 19d).

[0249] **실시예 18**

[0250] **동계 종양 모델에서 항-종양 면역의 PD-1/IL-2 DBA 사이토카인 복합체 조절**

[0251] 이 실시예는 MC38 동계 마우스 종양 모델에서 항종양 면역의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체 조절을 설명한다. PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체를 생체내에서 항종양 면역을 유도하는 능력에 대해 평가하였다.

500,000 개의 MC38 종양 세포를 인간 PD-1 녹-인 마우스(GenOway)에 피하 이식하였다. 종양을 주 2회 측정하고, 부피를 (길이 × 폭 × 폭/2)로 계산하였다. 마우스를 처리군으로 무작위화하고, 종양이 약 100 mm^3의 부피에 도달했을 때 처리를 시작하였다. 마우스를 종양 이식 후 7 일, 10 일, 및 13 일에 킬로그램 당 5 밀리그램 또는 0.5 밀리그램의 지시된 용량으로 하기 표 21에 나타낸 바와 같이 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체(2B07 IL-2 mut; 서열번호 210-212), IL-2가 결여된 PD-1/IL-2 DBA(2B07; 서열번호 212-213), 또는 이소형 대조(서열번호 214-215)로 정맥내 처리하였다. PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체는 IL-2가 결여된 PD-1/IL-2 DBA 또는 이소형 대조와 비교하여 증가된 종양 성장 억제를 나타냈다(도 20).

[0252] **표 21 - IgG PD-1/IL-2 DBA 및 대조 단백질 복합체**

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
2B07 IL-2 mut	SEQ ID NO: 210	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFAQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGDTFTRYYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGYASYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPK IKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRV VSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEE MTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLR VEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 211	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTRYYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGYASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLV TVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTF PAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCK CPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKP KGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 212	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRYLAWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSFPVTFGPGTKVDIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
IL-2 가 결여된 PD-1/IL-2 DBA	SEQ ID NO: 212	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRYLAWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSFPVTFGPGTKVDIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 213	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTRYYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGYASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLV TVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTF PAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCK CPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKP KGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKN TEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
이소형 대조	SEQ ID NO: 214	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGS LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPI ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKT ELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK

[0253]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
	SEQ ID NO: 215	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRADAAP TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

[0254]

[0255] **실시예 19**

[0256] **이종이식편/인간 면역 세포 혼합 모델에서 항종양 면역의**

[0257] **PD-1/IL-2 DBA 사이토카인 복합체 조절**

[0258] 이 실시예는 이종이식편/인간 면역 세포 혼합 모델에서 항종양 면역의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체 조절을 설명한다. 생체내 환경에서 항종양 면역을 유도하는 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체의 능력을 조사하기 위해, 혼합 시스템을 사용하였다. 총 인간 PBMC 또는 인간 T 세포와 단핵구-유래 수지상 세포(moDC)의 조합을 1:4 비율로 인간 종양 세포(예를 들어, HPAC, A375, H441)와 혼합하고, NSG 마우스의 옆구리에 피하로 공동 이식하였다. 1 일 후, 본 개시의 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체, 또는 항-PD-1, 항-HER2-IL-2, 또는 항-PD-1-IL-2와 같은 적합한 비-조절된 대조로의 처리를 개시하였다. 종양을 적어도 주 2회 측정하고, 부피를 (길이 × 폭 × 높이/2)로 계산하였다. PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체는 항-PD-1 및 항-HER2-IL-2에 비해 증가된 항-종양 효능 및 항-PD-1-IL-2에 비해 감소된 종양외 활성을 나타냈다.

[0259] **실시예 20**

[0260] **플레이트-결합된 PD-L1 또는 PD-L1-발현 종양 세포의 존재에서**

[0261] **골수 세포 성숙의 PD-L1/IFN-α DBA 사이토카인 복합체 유도**

[0262] 이 실시예는 플레이트-결합된 PD-L1 또는 PD-L1-발현 종양 세포의 존재 하에 골수 세포 성숙의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 유도를 설명한다. CD14+ 단핵구를 면역자기 음성 선별(STEMCELL)에 의해 신선한 인간 PBMC로부터 정제하였다. 10% FBS를 함유하는 RPMI-1640 배지 중 hGM-CSF 및 hIL-4와 정제된 단핵구를 5 일 동안 배양함으로써 단핵구-유래 수지상 세포(moDC)를 생성하였다. PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체의 조건부 활성을 조사하기 위해, 적정 농도의 본 개시의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체와 함께 PD-L1 또는 HER-2로 코팅된 플레이트에 단핵구 또는 moDC를 첨가하였다. 일부 실험에서, 인간 단핵구 또는 moDC를 다양한 수준의 PD-L1 및 적정 농도의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체를 발현하는 종양 세포주와 공동-배양하였다. 배양물을 37℃에서 밤새 인큐베이션하고, CD80, CD83, CD86, 및 HLA-DR의 발현을 골수 세포 활성화의 측정으로서 유세포 분석에 의해 평가하였다. PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체는 PD-L1의 존재 하에서만 단핵구 및 moDC 활성화를 유도할 것으로 예상되었다.

[0263] **실시예 21**

[0264] **혼합 림프구 반응에서 T 세포 활성화의**

[0265] **PD-L1/IFN-α DBA 사이토카인 복합체 유도**

[0266] 이 실시예는 혼합 림프구 반응에서 T 세포 활성화의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 유도를 설명한다. T 세포 기능에 대한 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체의 직접 및 간접 효과를 평가하기 위해, 면역자기 음성 선별(STEMCELL)을 사용하여 인간 PBMC로부터 CD14+ 단핵구를 분리하고 hGM-CSF 및 hIL-4의 존재 하에 5 일 동안 배양하여 moDC를 유도하였다. CD8+ T 세포를 상이한 건강한 공여자의 인간 PBMC로부터 정제하고 세포 증식 염료로 표지하였다. 2 개의 세포 유형을 적정 농도의 본 개시의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체와 함께 PD-L1 또는 HER2로 코팅된 플레이트에서 조합하였다. 다른 실험에서, 2 개의 세포 유형을 적정 농도의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 및 다양한 수준의 PD-L1을 발현하는 종양 세포주와 함께 배양하였다. 다른 실험에서, 세포는 마우스 기원일 수 있다. 배양물을 5 일 동안 인큐베이션하고, T 세포 염료 희석액을 증식의 측정으로서 유세포 분석에 의해 평가하였다. 배양 상청액 중 사이토카인(예를 들어, IFN-γ)의 농도를 ELISA에 의해 평가하였다. PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체는 PD-L1의 존재 하에서만 T 세포 활성화 및 증식을 증가시켰다.

[0267] **실시예 22**

[0268] **말초 조직에서 생체내 PD-L1/IFN-α DBA 사이토카인 복합체 신호전달**

[0269] 이 실시예는 말초 조직에서 생체내 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 신호전달을 설명한다. 비-종양 조직에서 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 활성을 조사하기 위해, 야생형 C57BL/6 마우스에 100 ug의 본 개시의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 또는 항-PD-L1 및 IFN-α로 이루어진 필적하는 구조의 비조절된 면역사이토카인(PD-L1-IFNα 면역사이토카인)을 정맥내(i.v.) 주사하였다. IFN-α 유도된 독성을 모니터링하기 위해 동물의 체중을 매일 칭량하였다. 혈청을 투여 6 시간 및 24 시간 후에 수집하고, MCP-1, IL-6, IL-10, TNF-α, 및 IFN-γ 수준을 ELISA에 의해 정량화하였다. 일부 그룹에서, RNA를 투여 6 시간 및 24 시간 후에 비장 및 간으로부터 분리하였다. ISG15, IRF7, 및 MX2를 포함하는 IFN-자극된 유전자의 유도를 qPCR에 의해 평가하였다. 비조절된 항-PD-L1-IFN-α 면역사이토카인을 투여받은 마우스는 체중 감소, 증가된 혈청 사이토카인 수준, 및 IFN

표적 유전자 유도를 경험한 반면, PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체를 투여받은 마우스는 말초 IFN-α 신호 전달의 최소 증거를 나타냈다.

[0270] **실시예 23**

[0271] **동계 종양 모델에서 항-종양 면역의 PD-L1-IFN-α DBA-사이토카인 복합체 조절**

[0272] 이 실시예는 동계 종양 모델에서 항종양 면역의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 조절을 설명한다. PD-L1/IFN-α DBA 사이토카인 복합체 단백질을 생체내에서 항종양 면역을 유도하는 이들의 능력에 대해 평가하였다. 야생형 또는 인간 PD-L1-발현 동계 마우스 종양 세포(예를 들어, MC38, CT26, 4T1, 또는 A20)를 야생형 또는 인간 PD-L1 녹-인 마우스(Genoway)에 피하 이식하였다. 종양을 적어도 주 2회 측정하고, 부피를 (길이 × 폭 × 높이/2)로 계산하였다. 마우스를 상이한 그룹으로 무작위화하고, 종양이 ~100 mm^3의 부피에 도달하면 요법을 개시하였다. 마우스를 본 개시의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 또는 항-PD-L1, 항-HER2-IFN-α 면역사이토카인, 또는 항-PD-L1-IFN-α 면역사이토카인과 같은 적합한 비조절된 대조로 i.v. 또는 종양내 처리하였다. 일부 실험에서, 마우스를 처리 5 일 후에 희생시키고, 면역표현형 분석을 위해 종양을 채취하고 효소적으로 해리시켰다. CD4+ 및 CD8+ T 세포, Treg 세포, NK 세포, 및 DC를 포함하는 종양-침윤 면역 세포 서브세트의 빈도 및 표현형을 유세포 분석에 의해 결정하였다. PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체는 항-HER2-IFN-α와 동등하거나 더 큰 정도로 종양 성장을 억제하지만, 종양외 활성은 더 낮았다. PD-L1/IFNα DBA-사이토카인 복합체는 면역 침윤물의 양 및 표현형에 의해 지시된 바와 같이 항-HER2-IFNα 면역사이토카인과 동등하거나 더 큰 정도이되, 종양외 활성은 더 적게 항-종양 면역 반응을 증가시켰다.

[0273] **실시예 24**

[0274] **이종이식편/인간 면역 세포 혼합 모델에서**

[0275] **항-종양 면역의 PD-L1/IFN-α DBA 조절**

[0276] 이 실시예는 이종이식편/인간 면역 세포 혼합 모델에서 항종양 면역의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 조절을 설명한다. 생체내 환경에서 항종양 면역을 유도하는 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체의 능력을 조사하기 위해, 혼합 시스템을 사용하였다. 총 인간 PBMC 또는 인간 T 세포와 moDC의 조합을 1:4 비율로 인간 종양 세포(예를 들어, HPAC, A375, H441)와 혼합하고, NSG 마우스의 옆구리에 피하로 공동 이식하였다. 1 일 후, 본 개시의 PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체 또는 항-PD-L1, 항-HER2-IFN-α 면역사이토카인, 또는 항-PD-L1-IFN-α 면역사이토카인과 같은 적합한 비조절된 대조로의 i.v. 처리를 개시하였다. 종양을 적어도 주 2회 측정하고, 부피를 (길이 × 폭 × 높이/2)로 계산하였다. PD-L1/IFN-α DBA-사이토카인 복합체는 항-HER2-IFN-α와 동등하거나 더 큰 정도로 종양 성장을 억제하지만, 종양외 활성은 더 낮았다.

[0277] **실시예 25**

[0278] **단백질 복합체의 시험관내 및 생체내 특징화**

[0279] 이 실시예는 시험관내 및 생체내 안정성에 대한 DBA-사이토카인 복합체의 평가를 설명한다. 본 개시의 단백질 복합체를 재조합적으로 발현시키거나 화학적으로 합성하였다. 단백질 복합체는 치료 도메인에 연결된 센서 도메인을 포함하였다. 링커는 펩타이드 링커였다. 센서 도메인은 치료 도메인 및 마커에 결합할 수 있었다. 마커의 경우 부재 하에, 센서 도메인은 치료 도메인에 결합하여, 치료 도메인이 이의 표적에 결합할 수 없고 치료적 활성을 발휘할 수 없게 만들었다. 마커의 존재 하에, 센서 도메인은 마커에 결합하여 치료 도메인이 이의 표적에 자유롭게 결합하고 치료적 활성을 발휘할 수 있게 만들었다.

[0280] 시험관내에서, 기준선에서 또는 상승된 온도, pH 변화, 산화 완충제, 또는 혈청/혈장과 같은 스트레스 조건에서 인큐베이션 후 안정성 및 기능성에 대하여 단편화, 언폴딩, 또는 응집을 측정하기 위한 생물리학적 특징화 방법을 이용하여, 및/또는 기능적 활성의 변화를 시험하기 위한 방법의 이용하여 단백질 복합체를 시험하였다. 생체내에서, 단백질의 약동학적 특성을 포유동물, 예컨대, 마우스, 래트, 또는 비-인간 영장류에서 투여 후 측정하고, 분포, 청소율 및 분해의 특성을 측정하였다. 이들 측정은 DBA-단백질 복합체의 최적 치료 형태를 조작하거나 선택하는 데 사용하였다.

[0281] **실시예 26**

[0282] **PD-1/IL-2 이중 결합 항체(DBA) 사이토카인 복합체에 의한**

[0283] **조절된 IL-2 수용체 신호전달**

[0284] 이 실시예는 PD-1/IL-2 DBA-사이토카인 복합체에 의한 HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포에서 PD-1 조절된 IL-2 활성을 설명한다. DBA-사이토카인 복합체 및 대조 항체-사이토카인 복합체를 표준 프로토콜을 사용하여 포유동물 세포에서의 발현에 의해 도 14a 내지 도 14c에 도시된 3 개의 포맷으로 생산하였다. 384-웰 ELISA 플레이트의 웰을 항-Fc 항체(Jackson ImmunoResearch, Prod. # 109-005-098)로 포획된 일정한 농도의 PD-1-Fc 또는 IgG1 대조 단백질로 코팅하였다. 사이토카인 복합체를 6 nM의 출발 농도로부터 성장 배지에서 8 개 시점 동안 1:4로 연속 희석하고, HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포를 첨가하기 전에 잠시 인큐베이션하였다.

[0285] 도 14a에 도시된 구조를 포함하는 단백질 복합체에 대한 결과는 도 15a 내지 도 15d에 도시되어 있다. 도 14a에 도시된 바와 같이, 이러한 대칭 포맷은 각각의 항체 가변 도메인에 연결된 하나의 IL-2로 구성되었다. 서열번호 174-175를 포함하는 PD-1/IL-2 DBA-IL-2 복합체 AF4379의 IL-2 활성은 도 15a에 도시된 바와 같이 PD-1 코팅된 웰에서 31 pM 대 IgG1 코팅된 웰에서 62 pM의 EC50을 가져서, PD-1 의존성을 입증하였다. 서열번호 64 및 176을 포함하는 항체-사이토카인 복합체 AF4377(항-Her2 항체) 및 서열번호 177-178을 포함하는 AF4378(항-IL-2 항체)의 IL-2 활성은 PD-1의 존재 하에 변하지 않았고(각각 도 15b 및 도 15c에 도시된 바와 같이), 반면에 서열번호 179-180을 포함하는 항-PD-1 항체 AF4376의 IL-2 활성은 도 15d에 도시된 바와 같이 PD-1의 존재 하에 감소되었다. 단백질 복합체의 서열은 하기 표 22에 요약되어 있다.

[0286] **표 22 - 중쇄 IL-2 치료 도메인을 갖는 IgG PD-1/IL-2 DBA, 및 대조 단백질 복합체**

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF4379	SEQ ID NO: 174	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYM PKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTR YYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGYASYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSV YPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRG PTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDV SEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQ DWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEE MTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSD GSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG K
	SEQ ID NO: 175	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRYLAWYQQKPGKAPKL LIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSF PVTFGPGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEY ERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4377	SEQ ID NO: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 176	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYM PKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDT YIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSL SSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKV DKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIV TCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVY VLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTT KSFSRTPGK
AF4378	SEQ ID NO: 177	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYM PKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYT LAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTLVTVSSAKTT APSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGV HTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI EPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVV VDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPI

[0287]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		QHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPP PEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK
	SEQ ID NO: 178	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPK ALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYT YPYTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4376	SEQ ID NO: 179	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYM PKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNS GMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNS KNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAP SVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHT FPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEP RGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVV DVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQ HQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPP EEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK
	SEQ ID NO: 180	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNW PRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEY ERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

[0288]

[0289] 도 14b에 도시된 구조를 포함하는 단백질 복합체의 결과는 도 16a 내지 도 16f에 도시되어 있다. 이러한 포맷은 도메인 중 하나에 연결된 단일 IL-2를 갖는 2 개의 항체 도메인으로 구성된 비대칭 복합체로 구성되었다. PD-1/IL-2 DBA-IL-2 복합체 AF4386(서열번호 212 및 181-182 포함, 도 16a에 제시된 결과), AF4387(서열번호 183-185 포함, 도 16b에 도시된 결과) 및 AF4389(서열번호 186-188 포함, 도 16c에 제시된 결과)의 IL-2 활성은 PD-1 코팅된 웰에서 각각 50 pM, 57 pM 및 118 pM의 EC50을 갖고, IgG1 코팅된 웰에서 각각 1.79 nM, 419 pM 및 1.67 nM을 가져서, PD-1 의존성을 입증하였다. 항-PD1 대조 단백질 AF4380(서열번호 180, 189-190 포함, 도 16d에 제시된 결과 포함), 항-Her2 대조 단백질 AF4383(서열번호 64, 191-192 포함, 도 16e에 제시된 결과) 및 항-IL-2 대조 단백질 AF4384(서열번호 178, 193-194 포함, 도 16f에 제시된 결과)의 IL-2 활성은 변하지 않았다. 단백질 복합체의 서열은 하기 표 23에 요약되어 있다.

[0290] 표 23 - 단일 IL-2를 갖는 IgG PD-1/IL-2 PDA, 및 대조 단백질 복합체

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF4386	SEQ ID NO: 181	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYMPKKATELKHLQ CLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGDTFTRYYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGYASYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSS TWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIK DVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVV SALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMT KKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 182	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTRYYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGYASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLV TVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTF PAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCK CPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKP KGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGG SGGGSHHHHHH
	SEQ ID NO: 212	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRYLAWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSFPVTFGPGTKVDIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4387	SEQ ID NO: 183	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYMPKKATELKHLQ CLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRAGYTSYALKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTSGWDVWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPK IKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRV VSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEE MTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLR VEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 184	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP RAGYTSYALKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTSGWDVWGQGTL VTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHT FPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPC KCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKP KGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGG SGGGSHHHHHH

[0291]

[0292]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
	SEQ ID NO: 185	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLDSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSFPVTFGQGTKVEIKRADAAPTV SIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4389	SEQ ID NO: 186	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYMPKKATELKHLQ CLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGHTFTRYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGYATYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASGLFIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSS TWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIK DVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVV SALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMT KKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 187	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHTFTRYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGYATYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASGLFIWGQGTL VTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHT FPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPC KCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKP KGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGG SGGGSHHHHHH
	SEQ ID NO: 188	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSWLAWYQQKPGKAPKLLIYATSTLESG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYRFPVTFGQGTKVEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4380	SEQ ID NO: 180	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNW PRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEY ERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 189	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYMPKKATELKHLQ CLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSL RLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISR DNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPK IKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRV VSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEE MTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLR VEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 190	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTL VTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHT

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		FPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPC KCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKP KGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGG SGGGSHHHHHH
AF4383	SEQ ID NO: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 191	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYMPKKATELKHLQ CLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPS VYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTL SSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGP SVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHRED YNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVL PPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYF MYSDLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 192	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVS SAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDL YTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVF IFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVV SALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQV SLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYS CSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGGSHHHHHH
AF4384	SEQ ID NO: 178	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYTYPYTFGGGTKLEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 193	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFEFYMPKKATELKHLQ CLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSL RLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLA PVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFP PKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTL RVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEE EMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDL RVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 194	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSY TYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQG

[0293]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		TLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGV HTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNV EVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTIS KPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYK NTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGG GGSGGGSHHHHHH

[0294]

[0295] 도 14c에 도시된 구조를 포함하는 단백질 복합체를 갖는 결과는 도 17a 내지 도 17h에 나타나 있다. 도 14c에 도시된 바와 같이, 이러한 복합체는 비대칭이고, 가요성 링커에 의해 하나의 Fc 도메인에 부착된 단일 IL-2 및 가요성 링커에 의해 다른 Fc 도메인에 부착된 단일 scFv를 갖는 2 개의 동일한 단일특이성 Fab 아암으로 구성되었다. 활성 PD-1/IL-2 DBA 복합체, 서열번호 180, 195, 199를 포함하는 AF4403 및 서열번호 180, 196, 199를 포함하는 AF4404는 Fab 아암에서 항-PD-1 도메인 및 Fc 아암 상의 PD-1/IL-2 DBA scFv로 구성되었다. 대조 항체-사이토카인 복합체는 a) Fc 상의 DBA scFv와 Fab 아암 상의 무관한 항체를 갖는 항체-사이토카인 복합체(서열번호 64, 197, 202를 포함하는 AF4395 및 서열번호 64, 198, 202를 포함하는 AF4396), b) Fc 아암 상에서 비-DBA scFv를 갖는 항체-사이토카인 복합체(서열번호 180, 199-200을 포함하는 AF4400 및 서열번호 180, 199, 201을 포함하는 AF4401), 및 c) Fab 및 scFv 도메인 둘 모두에서 비-DBA 항체를 갖는 항체-사이토카인 복합체(서열번호 64, 202-203을 포함하는 AF4392 및 서열번호 64, 202, 204를 포함하는 AF4393)로 구성되었다. 도

17b 및 도 17d에 도시된 바와 같이, DBA-사이토카인 복합체 AF4403 및 AF4404의 IL-2 활성은 PD-1 코팅된 웰에서 각각 31 pM 및 26 pM의 EC50 및 대조 웰에서 각각 62 pM 및 64 pM의 EC50을 가져서, IL-2 활성의 PD-1 의존성을 입증하였다. 상기 기재된 대조 단백질 AF4395, AF4396, AF4400, AF4401, AF4392 및 AF4393 중 어느 것도 도 17a, 도 17c 및 도 17e 내지 도 17h에 도시된 바와 같이, IgG1 단백질로 코팅된 웰보다 PD-1 코팅된 웰에서 더 낮은 EC50을 나타내지 않았다. 단백질 복합체의 서열은 하기 표 24에 요약되어 있다.

[0296] **표 24 - C-말단 scFv 및 IL-2를 갖는 IgG PD-1, 및 대조 단백질 복합체**

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF4403	SEQ ID NO: 180	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNW PRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEY ERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 195	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAP NAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV NNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLV KDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTRYYVHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGYASYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGS GGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRYLAWYQQ KPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYNSFPVTFGPGTKVDIKGGGSGGGSHHHHHH
	SEQ ID NO: 199	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAP NAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV NNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGGGGGSGGGGSGG GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFE FYMPKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
AF4404	SEQ ID NO: 180	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNW PRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEY ERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 196	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAP NAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV NNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLV

[0297]

[0298]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		KDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPRAGYTSYALKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCTSGWDVWGQGTLVTVSSASGGGGSGGG GSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQSYSFPVTFGQGTKVEIKGGGSGGGSHHHHHH
	SEQ ID NO: 199	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAP NAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV NNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGGGGGSGGGGSGG GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFE FYMPKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
AF4395	SEQ ID NO: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 197	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQ VSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMY SKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFT RYYVHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGYASYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAGLFIWGQGTLVTVSSASGGGGS GGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRYL AWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYNSFPVTFGPGTKVDIKGGGSGGGSHHHHHH
	SEQ ID NO: 202	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQ

[0299]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		VTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSDLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGGGGGS GGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TDMLTFEFYMPKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
AF4396	SEQ ID NO: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 198	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQ VSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMY SKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRAGYTSYALKFQGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTSGWDVWGQGTLVTVSSASGGG GSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIST WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSFPVTFGQGTKVEIKGGGSGGGGSHHHHHH
	SEQ ID NO: 202	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQ VTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSDLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGGGGGS GGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TDMLTFEFYMPKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
AF4400	SEQ ID NO: 180	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNW PRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEY ERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 199	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAP NAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV NNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGGGGGSGGGGSGG GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFE FYMPKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
	SEQ ID NO: 200	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAP NAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV NNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLV KDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWV RQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASGGG GSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNT AVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGGSGGGSHHHHHH
AF4401	SEQ ID NO: 180	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNW PRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEY ERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 199	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAP NAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV NNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGGGGGSGGGGSGG GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTFE FYMPKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
	SEQ ID NO: 201	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAP NAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFV

[0300]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		NNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLV KDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWV RQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTLVTVSSASGGGGSG GGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNVGTNVG WYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYFCQQYYTYPYTFGGGTKLEIKGGGSGGGSHHHHHH
AF4392	SEQ ID NO: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 202	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQ VTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSDLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGGGGGS GGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TDMLTFEFYMPKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
	SEQ ID NO: 203	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQ VSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMY SKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKD TYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVS SASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGGSGGGSHH HHHH
AF4393	SEQ ID NO: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY

[0301]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 202	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQ VTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSDLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGGGGGS GGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TDMLTFEFYMPKKATELKHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
	SEQ ID NO: 204	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQ VSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMY SKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSS YTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTLVTVSSASG GGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNV GTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYFCQQYYTYPYTFGGGTKLEIKGGGSGGGSHHHHH H

[0302]

[0303] **실시예 27**

[0304] **표준 방법을 이용하여 DBA 친화도를 조작함으로써 개선된 조절**

[0305] 이 실시예는 DBA 친화도를 변형시키고 DBA-사이토카인 작제물의 센서-의존성 활성화 범위를 개선하기 위한 표준 기술의 사용을 설명한다. DBA PDL1-IFN R01 A05의 일련의 변이체(실시예 1)를 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조하고, DBA-사이토카인-복합체로 조립하고, 실시예 9에 기재된 바와 같이 검정하였다. 6 개의 예시적인 변이체 DBA-사이토카인 복합체에 대한 결과는 도 21a 내지 도 21f에 나타나 있다. 각 플롯은 PD-L1의 존재(삼각형) 및 부재(사각형)에서 IFNαR2 결합에 대한 데이터를 포함한다. 대조 IFNα 항체에 대한 결합(원)을 온전한 DBA-복합체의 존재를 확인하고 웰에 포획된 DBA-복합체의 양의 상대적 추정치를 제공하는 데 사용하였다. AF2719 및 5 개의 변이체 DBA-사이토카인 복합체는 PD-L1의 부재 하에 무시할만한 IFNαR2 결합 및 PD-L1의 존재 하에 상이한 수준의 IFNαR2 결합을 나타냈다. AF3099(서열번호 293)는 모든 농도의 PD-L1에서 무시할만한 IFNαR2 결합을 나타낸 반면, AF3092(서열번호 292)와의 IFNαR2 결합 신호는 항-IFNα 항체 결합과 유사했다. AF2719(서열번호 41), AF3101(서열번호 289), AF3093(서열번호 290) 및 AF3094(서열번호 291)은 항-IFNα 결합에 비해 중간 수준의 IFNαR 결합을 나타냈다. 종합하면, 이들 결과는 항체 조작의 표준 방법이 DBA-사이토카인 복합체의 치료적 활성의 조절을 개선하기 위해 사용될 수 있음을 입증해 준다. 단백질 복합체 서열은 하기 표 25에 제공되어 있다.

[0306] 표 25 - DBA-사이토카인 단백질 복합체

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF3099	SEQ ID NO: 293	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAE TIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTET PLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYIH WVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGGTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKGKPIPNPLLGL DST
AF3092	SEQ ID NO: 292	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAE TIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTET PLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIH WVRQAPGQGLEWMGWMDPNSGGTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKGKPIPNPLLGL DST
AF2719	SEQ ID NO: 41	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAE TIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTET PLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYV HWVRQAPGQGLEWMGWMDPNSGGTGYAHQFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHAS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKGKPIPNPLL GLDST
AF3101	SEQ ID NO: 289	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAE TIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTET PLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIH WVRQAPGQGLEWMGWMDGNSGGTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKGKPIPNPLLGL DST
AF3093	SEQ ID NO: 290	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAE TIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTET PLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIH WVRQAPGQGLEWMGWMDSNSGYTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP

[0307]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKGKPIPNPLLGL DST
AF3094	SEQ ID NO: 291	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAE TIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTET PLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIH WVRQAPGQGLEWMGWMDPNSGYTGYAHQFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKGKPIPNPLLGL DST

[0308]

[0309] 실시예 28

[0310] PD-L1/IFNα 이중 결합 항체에 의한 조절된 인터페론 수용체 결합

[0311] 이 실시예는 PD-L1/IFNα DBA-사이토카인 복합체에 의한 조절된 인터페론 수용체 결합을 설명한다. 분석을 위해 DBA-사이토카인 복합체 AF2659(서열번호 276-277), AF2666(서열번호 96 및 277), AF2645(서열번호 95 및 112), AF2615(서열번호 279-280) 및 AF2616(서열번호 281-282)를 선택하였다. 이러한 복합체를 조립하는 데 사용된

DBA는 실시예 4에 기재된 바와 같은 표준 항체 조작 기술을 이용하여 실시예 1에 기재된 3 개의 모 PD-L1/IFNα DBA, 즉, PDL1-IFN-R01-A05(AF2659 및 AF2666), PDL1-IFN-R01-C08(AF2645) 및 PDL1-IFN-R01-B12(AF2615 및 AF2616)로부터 유래되었다. 3 개의 대조 항체-사이토카인 작제물을 단일특이성 항체로부터 조립하였다: AF2696(항-PDL1, 서열번호 283-284), AF2697(항-Her2, 서열번호 214 및 286) 및 AF2698(항-IFNα, 서열번호 287-288). 단백질 복합체 서열은 하기 표 26에 제공되어 있다. 8 개의 항체-사이토카인 복합체를 가요성 링커를 통해 중쇄의 N-말단에 부착된 IFNα(AF2659, AF2666 및 AF2645, 도 9e에 개략적으로 도시됨) 또는 가요성 링커를 통해 경쇄의 N-말단에 부착된 IFNα(AF2615, AF2616, AF2696, AF2697 및 AF2698, 도 9d에 개략적으로 도시됨)를 갖는 대칭형 IgG 분자로서 생산하였다. 단백질을 포유동물 세포에서 발현시키고 표준 프로토콜을 사용하여 정제하였다. 다양한 양의 PD-L1-Fc 또는 Her2-Fc의 존재 하에 비오티닐화된 인터페론 수용체(IFNαR2)로 탐침된 각 웰 상에 코팅된 일정량의 항체-사이토카인 작제물로 ELISA 검정을 수행하였다. 384-웰 ELISA 플레이트를 4℃에서 밤새 10 마이크로그램/ml의 항-Fc 항체로 코팅하고, SuperBlock으로 2회 세척하였다. 20 마이크로리터의 66.7 nM 항체-사이토카인 복합체를 각 웰에 첨가하고, 1 시간 동안 인큐베이션하고, PBS에서 3회 세척하였다. 비오티닐화된 IFNαR2 단백질을 0.64 nM, 3.2 nM, 16 nM, 80 nM, 또는 400 nM의 최종 농도의 PD-L1-Fc 단백질 또는 HER2-Fc 단백질과 함께 5 nM의 최종 농도로 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 1 시간 동안 인큐베이션하고, 세척하고, 스트렙타비딘-HRP 및 표준 ELISA 프로토콜을 사용하여 비오티닐화된 IFNαR2 검출을 수행하였다. 도 22a 내지 도 22h에 도시된 바와 같이, DBA-사이토카인 복합체 AF2659, AF2666, AF2645, AF2615 및 AF2616은 PD-L1 단백질의 존재 하에 IFNαR2 결합의 용량-의존적 유도를 나타냈지만, 동일한 용량 범위의 Her2 단백질에 의해서는 영향을 받지 않아서, 3 개의 상이한 모 PD-L1/IFNα 이중-결합 항체로부터 유래된 5 개의 DBA 작제물에서 PD-L1 의존적 INF 활성을 입증하였다. 3 개의 대조 항체 복합체 AF2696, AF2697 및 AF2698에 대한 IFNαR2 결합은 PD-L1 농도에 의해 유의하게 영향을 받지 않았다. 본 발명의 단백질 복합체는 표준 항체 조작 방법을 사용하여 다수의 이중-결합 항체로부터 생산될 수 있었다.

[0312] 표 26 - DBA-사이토카인 단백질 복합체

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF2659	SEQ ID NO: 276	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEVPGVG VPGAGVPGVGVPGGGVPGVGVPGGGVPGAGVPGGGVPGVGVPGAGVPGVGV PGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMG WMDSNSGYTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSG WYDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI EPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNN KDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEW TNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHH TTKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 277	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKRADAAPTV SIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF2666	SEQ ID NO: 96	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEVPGVG VPGAGVPGVGVPGGGVPGVGVPGGGVPGAGVPGGGVPGVGVPGAGVPGVGV PGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYIHWVRQAPGQGLEWMG WMDSNSGYTGYAQQFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSG WYDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI EPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNN KDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEW TNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHH TTKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 277	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKRADAAPTV SIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF2645	SEQ ID NO: 95	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEVPGVG VPGAGVPGVGVPGGGVPGVGVPGGGVPGAGVPGGGVPGVGVPGAGVPGVGV PGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG IIDPSVTYTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGV EVAFDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI EPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNN

[0313]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		KDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEW TNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHH TTKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 112	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSTPFTFGQGTKVEIKRADAAPTV SIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF2615	SEQ ID NO: 279	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGNTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWM NPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGV EVAFDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI EPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNN KDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEW TNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHH TTKSFSRTPGK	
	SEQ ID NO: 280	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTF GQGTRLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSER QNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR NEC
AF2616	SEQ ID NO: 281	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPS VTYTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAF DIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRG PTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLG APIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNN GKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTK SFSRTPGK
	SEQ ID NO: 282	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISNRLAWYQQK PGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPITFG QGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRN EC
AF2696	SEQ ID NO: 283	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWM DPNSGYTGYAHQFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEVFSGWYD YWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGP TIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAP

[0314]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		IERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKT ELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK
	SEQ ID NO: 284	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSTPITFG PGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRN EC
AF2697	SEQ ID NO: 214	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGS LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPI ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKT ELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK
	SEQ ID NO: 286	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSE RQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC
AF2698	SEQ ID NO: 287	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTFTEYIIHWVRQAPGKGLEWVASINPDYD ITNYNQRFKGRFTISLDKSKRTAYLQMNSLRAEDTAVYYCASWISDFFDYWGQGTL VTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHT FPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPC KCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEV HTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKP KGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKN TEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 288	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSTSSYSYMHW YQQKPGKAPKVLISYASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSW GIPRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI DGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNEC

[0315]

[0316] **실시예 29**

[0317] **IL-15 및 PD-L1 특이적 이중 결합 항체의 선별**

[0318] 이 실시예는 본 개시의 센서 도메인의 분리, 구체적으로, IL-15 및 PD-L1 특이적 이중 결합 항체(DBA)의 선별을 설명한다. 항-PD-L1 및 항-IL-15 DBA를 실시예 1에 기재된 IFNα 템블러 항체 파지 디스플레이 라이브러리로부터 분리하였다. 선별은 PD-L1 선별과 IL-15 선별 사이를 번갈아 가며 실시예 1에 기재된 프로토콜과 유사했다.

[0319] 최종 선별물을 단일 콜로니로서 플레이팅하고, Sanger 시퀀싱을 위해 380 개의 콜로니를 골랐다. 38 개의 독특한 클론을 PD-L1 및 IL-15 결합에 대해 스크리닝하였다. 각 클론에 대한 scFv DNA 서열을 T7 프로모터, 번역 개시 부위, Myc 태그, scFv 서열, V5 태그 및 T7 종결자를 갖는 gBlock(Integrated DNA Technologies, Inc.)으로서 합성하였다. 단백질을 이전 실시예에 기재된 바와 같이 PURExfrex2.1 무세포 전사/번역 시스템을 사용하여 발현시켰다. scFv 샘플을 ELISA 분석에 적용하여 PDL1 및 IL15 결합을 검출하였다. 이들 실험에서, 384-웰 플레이트의 웰을 4℃에서 밤새 1 ug/ml의 항-V5 항체(Sv5-Pk1, BioRad)로 코팅하였다. 세척 후, 웰을 SuperBlock(ThermoFisher, 37515)으로 차단한 후, SuperBlock에 포화 수준의 scFv를 첨가하였다. 세척 후, 항원을 첨가하고, 플레이트를 1 시간 동안 인큐베이션하였다((PDL1-hFc-Avi, Acro Biosystems, PDL-H82F2); 표준 방법을 사용하여 비오티닐화된 AF33(서열번호 298-299); PD1-hFc-Avi의 대조(Acro Biosystems, PD1-H82F1); 표준 방법을 사용하여 비오티닐화된 AF35(SEQ ID 63-64)). 비오티닐화된 항원을 표준 방법을 사용하여 스트렙타비딘 HRP를 사용하여 검출하였다. 다양한 양의 표지된 시험 항원을 첨가하여 결합을 나타내고 상이한 scFv의 상대적인 친화도를 추정하였다. 도 23a 내지 도 23d는 4 개의 예시적인 이중-결합 scFvs AF635(서열번호 216),

AF636(서열번호 217), AF666(서열번호 218) 및 AF614(서열번호 219)에 대한 ELISA 결합 데이터를 보여준다. 4개의 항체 모두는 PD-L1과 IL-15 둘 모두에 대한 결합을 나타냈고, PD-L1에 대한 결합은 더 낮은 농도의 항원에서 검출가능했다. 단백질 복합체 서열은 하기 표 27에 요약되어 있다.

[0320] **표 27 - DBA-사이토카인 단백질 복합체, 및 대조 단백질 복합체**

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF33	SEQ ID NO: 298	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGS LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPI ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKT ELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGKGGGSGGGSHHHHHH
	SEQ ID NO: 299	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSL SSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSA SFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRA DAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTD QDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF35	SEQ ID NO: 63	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLV KGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCV VVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMS GKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCS VVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRADAAP TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF635	SEQ ID NO: 216	MSTSTEQKLISEEDLQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAP GQGLEWMGIINPSGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRTYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDIKGKPIPNPLLGLDST
AF636	SEQ ID NO: 217	MSTSTEQKLISEEDLQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYYLHWVRQAP GQGLEWMGRISPRSGGTKNAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CVRSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYQYPYTFGQGTKLEIKGKPIPNPLLGLDST

[0321]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF666	SEQ ID NO: 218	MSTSTEQKLISEEDLQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYYIHWVRQAP GQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQTFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSTPRTFGQGTKVEIKGKPIPNPLLGLDS T
AF614	SEQ ID NO: 219	MSTSTEQKLISEEDLQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQA PGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTKLEIKGKPIPNPLLGLD ST

[0322]

[0323] **실시예 30**

[0324] **PD-L1/IL-15 이중 결합 항체(DBA) 사이토카인 복합체에 의한**

[0325] **조절된 IL-2 수용체 신호전달**

[0326] 이 실시예는 PD-L1/IL-15 DBA-사이토카인 복합체에 의한 리포터 세포주에서 조절된 IL-15 활성을 설명한다. HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포(Invivogen 카탈로그 # hkb-il2)를 벤더 지침에 따라 성장시켰다. 세포는 IL-2 수용체를 발현하고, 비색 검정으로 판독될 수 있는 효소의 유도에 의해 IL-2 또는 IL-15 신호전달에 반응하였다. 실시예 29 및 표 28에 기재된 예시적인 이중-결합 scFv 서열 AF635(서열번호 216), AF636(서열번호 217), AF666(서열번호 218) 및 AF614(서열번호 219)는 scFv DBA-사이토카인 복합체 AF4455(서열번호 220), AF4456(서열번호 221), AF4457(SQ ID NO: 222), 및 AF4440(서열번호 223)을 각각 조립하는 데 사용하였다. 2 개의 단일 특이성 항-IL-15 scFv 서열을 음성 대조로서 작용하도록 사이토카인-scFv 복합체 AF4478(서열번호 224) 및 AF4479(서열번호 225)로 조립하였다. 단백질 복합체 서열은 하기 표 28에 제공되어 있다. PURExpress2.1 무세포 전사/번역 시스템을 사용하여 단백질을 발현시켰다. 384-웰 ELISA 플레이트(Corning 3700)를 4℃에서 밤새 100 mM 바이카보네이트 용액 pH 9.0에서 ml 당 1 마이크로그램의 항-V5 항체(SV5-pk1)의 웰 당 25 마이크로리터로 코팅하였다. 플레이트를 100 마이크로리터 PBS + Tween으로 3회 및 50 ul/웰의 SuperBlock으로 1 회 세척하였다. 각 샘플에 대한 PURExpress 반응을 Superblock에서 1:2,160 희석하고, 항-V5-코팅된 플레이트에 20 μl/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션하여, 플레이트 상에서 균일한 양의 scFv 단백질을 포획하였다. 이후, 각 플레이트를 0.05% Tween 20을 갖는 PBS(PBST)로 3회 세척하였다. PDL-1 단백질(Acro Biosystems 제품 # PD1-H5358) 또는 Fc 단백질(Acro Biosystems 제품 # FCC-H5214)을 성장 배지(DMEM 완전체)에서 최종 농도보다 2 배 더 높게 희석하고, 웰 당 12.5 마이크로리터를 첨가하였다. 15 분 인큐베이션 후, 12.5 마이크로리터의 HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포(12,500 개 세포)를 각 웰에 첨가하고, 밤새 인큐베이션하였다. 각 웰로부터의 5 마이크로리터를 45 마이크로리터의 QuantiBlue Solution(Invivogen 제품 # rep-qbs)을 함유하는 새로운 플레이트로 옮겼다. 30 분 내지 60 분 후, 630 nm에서의 흡광도를 Perkin-Elmer Envision을 사용하여 결정하였다.

[0327] 표 28 - DBA-사이토카인 단백질 복합체, 및 대조 단백질 복합체

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF4455	SEQ ID NO: 220	MSTSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDL KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGSGSGGSG GSGSGGSGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGL EWMGIINPSGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLF PTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQSIRTYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDIKAAAGSGSEQKLISEEDLGKPI PNPLLGLDSTNA
AF4456	SEQ ID NO: 221	MSTSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDL KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGSGSGGSG GSGSGGSGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYYLHWVRQAPGQGL EWMGRISPRSGGTKNAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVRSL FPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYQYPYTFGQGTKLEIKAAAGSGSEQKLISEEDLGK PIPNPLLGLDSTNA
AF4457	SEQ ID NO: 222	MSTSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDL KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGSGSGGSG GSGSGGSGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYYIHWVRQAPGQGLE WMGWMNPNSGNTGYAQTFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARS LFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSTPRTFGQGTKVEIKAAAGSGSEQKLISEEDLGK PIPNPLLGLDSTNA
AF4440	SEQ ID NO: 223	MSTSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDL KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGSGSGGSG GSGSGGSGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQG LEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA RSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTKLEIKAAAGSGSEQKLISEEDLG KPIPNPLLGLDSTNA
AF4478	SEQ ID NO: 224	MSTSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDL KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGSGSGGSG

[0328]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		GSGSGGSGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGL EWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA RSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASRSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTKVEIKAAAGSGSEQKLISEEDL GKPIPNPLLGLDSTNA
AF4479	SEQ ID NO: 225	MSTSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDL KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGSGSGGSG GSGSGGSGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTDYYVHWVRQAPGQGL EWVGGINPKRGDTVFAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGL GVFGVVDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIVMTQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYAATTLQSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKLEIKAAAGSGSEQKLISEEDL GKPIPNPLLGLDST

[0329]

[0330] 결과는 도 24a 내지 도 24f에 나타나 있다. IL-15 활성은 DBA-사이토카인 복합체 AF4455(서열번호 220), AF4456(서열번호 221), AF4457(서열번호 222) 및 AF4440(SEQ IDF: 223)에 대하여 PD-L1의 첨가(원)에 의해 용

량 의존적 방식으로 증가했지만, Fc 단백질의 첨가(사각형)에 의해서는 증가하지 않았다. 단일특이성 IL-15 scFv 사이토카인 복합체 AF4478(서열번호 224) 및 AF4479(서열번호 225)로부터의 IL-15 활성은 PD-L1 또는 Fc 단백질의 첨가에 따라 변하지 않았다.

[0331] AF614(서열번호 219) 및 AF666(서열번호 218)으로부터의 예시적인 이중-결합 항체 서열을 가요성 링커(도 9b에 개략적으로 도시된 바와 같은)를 통해 하나의 중쇄의 N-말단에 IL-15가 부착된 비대칭 IgG 분자로 조립하여, 각각 AF4591(서열번호 226-228) 및 AF4592(서열번호 229-231)를 생성하였다. 2 개의 대조를 항-IL-15 항체(AF4659, 서열번호 232-234) 및 PDL1-IFN 이중-결합 항체(AF4660, 서열번호 235-237)로부터 동일한 포맷으로 조립하였다. 단백질 복합체 서열은 하기 표 29에 요약되어 있다. 단백질을 포유동물 세포에서 발현시키고 표준 프로토콜을 사용하여 정제하였다. 4 개의 항체-사이토카인 복합체를, 모든 단백질이 성장 배지에서 용액에 존재한 점을 제외하고, 상기 기재된 검정과 유사한 검정으로 HEK-Blue™ IL-2 리포터 세포를 사용하여 IL-15 활성에 대해 검정하였다. 정제된 항체-사이토카인 복합체를 100 pM의 최종 농도로 희석하고, 다양한 농도의 PD-L1 또는 대조 IgG1 항체에서 검정하였다.

[0332] **표 29 - DBA-사이토카인 단백질 복합체, 및 대조 단백질 복합체**

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF4591	SEQ ID NO: 226	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNW VNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQ GTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVD KKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVV DVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQD WMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKK QVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDL RVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 227	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEW MGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSS TWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVF IFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTH REDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGS VRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNY KNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRTPGK
	SEQ ID NO: 228	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTK LEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSER QNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPI VKSFNRNEC
AF4592	SEQ ID NO: 229	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNW VNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFSTYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQTFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGT LVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGS LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI EPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDV SEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDW MSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQV TLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRV EKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK

[0333]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
	SEQ ID NO: 230	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYYIHWVRQAPGQGLEWM GWMNPNSGNTGYAQTFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSV TLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSST WPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFI FPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTH REDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGS VRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNY KNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRTPGK
	SEQ ID NO: 231	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSTPRTFGQGT KVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSE RQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSP IVKSFNRNEC
AF4659	SEQ ID NO: 232	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNW VNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGDTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATGITMIGYWGQGTLVTVSSA KTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHT FPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTI KPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVT DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWV ERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 233	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ATGITMIGYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTL RVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVY VLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLK SDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 234	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA STLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTK VEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSER QNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPI VKSFNRNEC
AF4660	SEQ ID NO: 235	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNW VNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ

[0334]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		MFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSMTYTRYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFPTIFGLEVAFDIWGQGTLV TVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLS SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEP RGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSE DDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMS GKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLT CMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKK NWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 236	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GIIDPSMTYTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR SLFPTIFGLEVAFDIWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLG CLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPS QSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPK IKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDY NSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAP QVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTE PVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP GK
	SEQ ID NO: 237	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISNRLAWYQQKPGKAPKLLIYKA SSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPITFGQGTK VEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSER QNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPI VKSFNRNEC

[0335]

[0336] 결과는 도 25a 내지 도 25d에 나타나 있다. IL-15 활성은 DBA-사이토카인 복합체 AF4591(서열번호 226-228) 및 AF4592(서열번호 229-231)에 대하여 PD-L1의 첨가에 의해 용량 의존적 방식으로 증가했지만, Fc 단백질의 첨가에 의해서는 증가하지 않았다. 단일특이성 IL-15 scFv 사이토카인 복합체 AF4659(서열번호 232-234) 및 AF4660(서열번호 235-237)로부터의 IL-15 활성은 PD-L1 또는 Fc 단백질의 첨가에 따라 변하지 않았다.

[0337] 2 개의 상이한 포맷으로 생산된 4 개의 상이한 PD-L1/IL-15 이중-결합 항체에 기반한 본 발명의 단백질 복합체는 PD-L1-의존적 IL-15 활성을 나타냈다.

[0338] **실시예 31**

[0339] **IFN 및 CEA 특이적 이중 결합 항체의 선별 및 결합**

[0340] 이 실시예는 본 개시의 센서 도메인의 분리, 구체적으로, IFNα 및 CEA 특이적 이중 결합 항체(DBA)의 선별을 설명한다. 항-CEA 및 항-IFNα DBA를 실시예 1에 기재된 라이브러리와 유사한 템블러 항체 파지 디스플레이 라이브러리로부터 분리하였다. 항체 파지 디스플레이 라이브러리를 항-IFNα 항체로부터 다양한 중쇄("HC") CDR3 서열과 조합된 Superhuman 2.0 항체 라이브러리의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 경쇄 다양성을 도입하도록 작제하였다(도 18). 선별은 1회 라운드의 IFNα 선별(IFNα2b, GenScript, Z03002, 표준 프로토콜을 사용하여 비오티닐화됨) 및 1회 라운드의 CEA 선별(CEA-hFc, Sino Biologicals, 11077-H02H)을 사용하여 실시예 1에 기재된 프로토콜과 유사했다.

[0341] 표 18 - IFNα 결합제의 HC-CDR3

SEQ ID NO	서열	설명
SEQ ID NO: 238	**CASGGSYSPWYFDLW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 239	**CASLAAAGPYYYYGMDVW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 240	**CVSSVGAGAYYYQGLDVW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 241	**CARDHDYLTSFGYW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 242	**CAFSSPTYYYYYGMDVW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 243	**CARVNYDFWSGQSLRFDPW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 244	**CATIKGLGAYYYYGMDVW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 245	**CASDHGWLDAFDIW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 246	**CARDWYGDYFDYW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 247	**CARGILSDYGDHAFDYW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 248	**CARVDSSSSLHFDYW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 249	**CARTSGYDLLFDYW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 250	**CARVGGWGIYYYYGMDVW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 251	**CARDPSYSTGYYDYW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3
SEQ ID NO: 252	**CARGSRADYW**	IFNα 결합제의 HC-CDR3

[0342]

[0343] 파지에서 2회 라운드의 선별 후, DBA의 생성된 라이브러리를 효모 표면 디스플레이 벡터로 서브클로닝하고, 표준 프로토콜을 사용하여 추가 스크리닝을 위해 효모로 형질전환시켰다. 효모 라이브러리를 CEA 및 IFNα에 대한 결합에 대해 4회 분류하였다. 각 라운드의 분류에서, 라이브러리를 CEA-Fc-비오틴 또는 IFNα-비오틴으로 표지한 다음, 스트렙타비딘-PE(Abcam #ab239759)로 표지하고, Sony MA900 세포 분류기에서 PE 형광에 기초하여 분류하였다. 4 개의 분류를 100 nM CEA-Fc-비오틴, 1000 nM IFNα-비오틴, 10 nM CEA-Fc-비오틴, 및 20 nM CEA-Fc-비오틴에서 표지화에 의해 수행하였다. 플라스미드를 Zymoprep Yeast Plasmid Miniprep II 키트(Zymo research D2004)를 사용하여 최종 분류 후 효모로부터 구조하고, 클로닝을 위해 DH5a *이. 콜라이*로 형질전환시켰다. 96 개의 콜로니를 Sanger 시퀀싱을 위해 골랐고, 이로부터 34 개의 특유의 클론을 식별하고, IFNα 및 CEA 결합에 대해 스크리닝하였다. c-myc 및 V5 태그를 포함하는 각각의 클론에 대한 scFv DNA 서열을 T7 프로모터 및 번역 개시 부위를 함유하는 정방향 프라이머, 및 T7 종결자를 함유하는 역방향 프라이머를 사용하여 PCR에 의해 증폭시켰다. 단백질을 이전 실시예에 기재된 바와 같이 PURExpress2.1 무세포 전사/번역 시스템을 사용하여 발현시켰다. scFv 샘플을 ELISA 분석에 적용하여 CEA 및 IFNα 결합을 검출하였다. 이들 실험에서, 384-웰 플레이트의 웰을 4℃에서 밤새 1 ug/ml의 항-V5 항체(Sv5-Pk1, BioRad)로 코팅하였다. 세척 후, 웰을 SuperBlock(ThermoFisher, 37515)으로 차단한 후, SuperBlock에 포화 수준의 scFv를 첨가하였다. 세척 후, 항원을 첨가하고, 플레이트를 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 비오티닐화된 IFNα를 스트렙타비딘 HRP를 사용하여 검출하고, CEA-Fc를 항-hFc-HRP를 사용하여 검출하고, 표준 방법을 이용하여 현상하였다. 다양한 양의 표지된 시험 항원을 첨가하여 결합을 나타내고 상이한 scFv의 상대적인 친화도를 추정하였다. 도 26은 CEA에 결합하는 5 개의 예시적인 이중-결합 scFv에 대한 ELISA 결합 데이터를 보여준다. IFNα에 대한 결합 친화도가 너무 낮아 ELISA에 의해 검출되지 않았기 때문에, IFNα에 대한 결합을 실시예 5에 기재된 바와 같이 생물층 간섭계(OctetRED96e)에 의해 측정하였다. 결과는 표 19에 표로 작성되어 있다. 5 개 모두는 CEA와 IFN 둘 모두에 대한 결합을 나타냈고, CEA에 대한 결합은 더 낮은 농도의 항원에서 검출 가능했다.

[0344] 표 19 - 항-IFNα 결합 결과

클론 ID	IFNα 결합 (5uM 에서)	ELISA	서열	HC-CDR3
8b2_A09	+	-	(SEQ ID NO: 253) MSTSTEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIGA GGGTYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLKTEDTAVYYCVSSVGAGAYYYQGLDV WGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGG SHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QDIFTYLNWYQQRPGKAPKLLIYDASRLQT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSIPYTFGQGTKLEIKRAAAGSGSEQ KLISEEDLGKPIPNPLLGLDST	SEQ ID NO: 240
8b2_B10	+	-	(SEQ ID NO: 254) MSTSTEVQLLESGAEVKKPGGSLR LSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADFVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCVSSVGAGAYYYQGLDV WGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGS GGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQGVGNFLAWYQQKP GKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPFTFGGGTKLEIKRAAAGSGS EQKLISEEDLGKPIPNPLLGLDST	SEQ ID NO: 240
8b2_C02	+	-	-	
8b2_C03	+	-	-	
8b2_C08	+	-	(SEQ ID NO: 256) MSTSTEVQLLESGAEVKKPGGSLR LSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT	SEQ ID NO: 248

[0345]

			AVYYCARVDSSSSLHFDYWGQGT LVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSH ASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQRIGTYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCLQTFNTPFTF GPGTKVDIKRAAAGSGSEQKLISEE DLGKPIPNPLLGLDST	
AF317	(KD < 10nM)	+++	(SEQ ID NO: 257) MSTSTEQKLISEEDLQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI NWVRQAPGQGLEWIGMINPSSGFT SAAQTFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCATIKGLGAYY YYGMDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSIDRYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYSPPLTFGGGTKVEIKGSGL NDIFEAQKIEWHEGKPIPNPLLGLD ST	SEQ ID NO: 244
AF372	-	-	(SEQ ID NO: 258) MSTSTEQKLISEEDLEVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVTVSSASGGGGSG GGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATY	-

[0346]

			YCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGSG LNDIFEAQKIEWHEGKPIPNPLLGL DST	

[0347]

[0348] **실시예 32**

[0349] **CEA-IFNα 이중 결합 항체(DBA) 사이토카인 복합체에 의한**

[0350] **조절된 IFNαR2(IFNα 수용체 2) 결합**

[0351] 이 실시예는 도 8에 도시된 형태의 CEA/IFN DBA-사이토카인 복합체에 의한 수용체 IFNαR2에 대한 IFN의 조절된 결합을 설명한다. 서열번호 259, 서열번호 260 및 서열번호 261의 DBA-사이토카인 복합체를 IFNα 단일특이적 결합 scFv(서열번호 300)를 기반으로 한 유사한 구조를 갖는 음성 대조 및 2 개의 비-IFNα 결합 scFv(하나는 서열번호 301 및 다른 하나는 서열번호 302)으로의 분석을 위해 선택하였다. DBA-사이토카인 복합체 및 대조 단백질 복합체 서열은 표 30에 요약되어 있다. IFNαR2의 결합을 조절하는 암 배아 항원(CEA)의 능력을 시험하기 위해, IFN-α에 연결된 CEA-IFN-α DBA scFv로 이루어진 V5-태깅된 작제물을 생성하였다. scFv를 PURExpress 2.1 시험관내 번역 시스템을 사용하여 합성하고, 단일 희석으로 384 웰 플레이트에 첨가하였다. 적정 농도의 CEA-

Fc(SINO Biological) 또는 PDL1-Fc(ACROBiosystems)를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. Eu-표지된 IFNαR2(ACROBiosystems) 및 Alexa Fluor 647-표지된 항-V5 항체(Perkin Elmer)를 모든 웰에 첨가하고, 실온에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, HTRF 신호를 Envision 2105 마이크로플레이트 리더(Perkin Elmer)에서 판독하였다. IFNαR2는 증가하는 농도의 CEA-Fc의 존재 하에 DBA-scFv 복합체 상의 IFN-α에 결합할 수 있었다. DBA-scFv 단백질 복합체에 결합하지 않는 PD-L1-Fc 대조 단백질의 존재 하에 IFNαR2 결합의 증가는 관찰되지 않았다. 도 27a 내지 도 27f에 나타나 있는 결과는 서열번호 259(도 27a), 서열번호 260(도 27b) 및 서열번호 261(도 27c)의 DBA-사이토카인 복합체에 대한 CEA의 첨가에 의해 용량 의존적 방식으로 증가되고 대조 단백질 PDL1의 첨가에 의해서는 증가되지 않은 IFNαR2 결합을 입증해 준다. 단일특이적 IFN scFv 사이토카인 복합체로부터의 IFNαR2 결합은 CEA 또는 PD-L1의 첨가에 의해 변하지 않았다.

[0352] **표 30 - DBA-사이토카인 단백질 복합체, 및 대조 단백질 복합체**

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
DBA-사이토카인 복합체	SEQ ID NO: 259	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGSGSGSGGSGGSGGSGSGGSGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIGAGGGTYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVSSVGAGAYYYQGLDVWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIFTYLNWYQQRPGKAPKLLIYDASRLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSIPYTFGQGTKLEIKRAAAGSGSEQKLISEEDLGKPIPNPLLGLDST
DBA-사이토카인 복합체	SEQ ID NO: 260	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGSGSGSGGSGGSGGSGSGGSGSEVQLLESGAEVKKPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADFVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVSSVGAGAYYYQGLDVWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGNFLAWYQQKPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGGGTKLEIKRAAAGSGSEQKLISEEDLGKPIPNPLLGLDST
DBA-사이토카인 복합체	SEQ ID NO: 261	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGSGSGSGGSGGSGGSGSGGSGSEVQLLESGAEVKKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDSSSSLHFDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIGTYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQTFNTPFTFGPGTKVDIKRAAAGSGSEQKLISEEDLGKPIPNPLLGLDST
AF2589	SEQ ID NO: 300	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDINWVRQAPGQGLEWIGMINPSSGFTSAAQTFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATIKGLGAYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSPPLTFGGGTKVEIKGKPIPNPLLGLDST
AF2592	SEQ ID NO: 301	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAIS

[0353]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARSLFPTIFGVEVAFDIWGQGTTVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSH ASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIIDRLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKGKPIPNPL LGLDST
AF2594	SEQ ID NO: 302	MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAE TIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTET PLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGKPIPNPLL GLDST

[0354]

[0355] **실시예 33**

[0356] **LRRC15 및 INFNa 특이적 이중 결합 항체의 선별 및 결합**

[0357] 이 실시예는 본 개시의 센서 도메인의 분리, 구체적으로, LRRC15 및 IFNα 특이적 이중 결합 항체(DBA)의 선별을 설명한다. 항-LRRC15 및 항-IFNα DBA를 실시예 31에 기재된 IFNα 텀블러 항체 파지 디스플레이 라이브러리로부터 분리하였다. 선별은 1회 라운드의 IFNα 선별(IFNα2b, GenScript, Z03002, 표준 프로토콜을 사용하여 비오티닐화됨) 및 1회 라운드의 LRRC15 선별(LRRC15-hFc, Sino Biologicals, 15786-H02H)을 사용하여 실시예 1에 기재된 프로토콜과 유사했다.

[0358] 100 nM IFNα에 대한 파지에서의 제1 라운드의 선별 및 100 nM LRRC15에 대한 제2 라운드의 선별 후, 생성된 DBA 라이브러리를 효모 표면 디스플레이 벡터에 서브클로닝하고 표준 프로토콜을 사용하여 추가 스크리닝을 위해 효모로 형질전환시켰다. 효모 라이브러리를 LRRC15 및 IFNα에 대한 결합에 대해 4회 분류하였다. 각 라운드의 분류에서, 라이브러리를 LRRC15-Fc-비오틴 또는 IFNα-비오틴으로 표지한 다음, 스트렙타비딘-PE(Abcam #ab239759)로 표지하고, Sony MA900 세포 분류기에서 PE 형광에 기초하여 분류하였다. 4회의 분류를 100 nM LRRC15-Fc-비오틴, 1000 nM IFNα-비오틴, 10 nM LRRC15-Fc-비오틴, 및 10 nM LRRC15-Fc-비오틴으로의 표지화로 수행하였다. 플라스미드를 Zymoprep Yeast Plasmid Miniprep II 키트(Zymo research D2004)를 사용하여 최종 분류 후 효모로부터 구조하고, 클로닝을 위해 DH5a *이. 콜라이*로 형질전환시켰다. 96 개의 콜로니를 Sanger 시퀀싱을 위해 골랐고, 이로부터 24 개의 특유의 클론을 식별하고, IFNα 및 LRRC15 결합에 대해 스크리닝하였다. c-myc 및 V5 태그를 포함하는 각각의 클론에 대한 scFv DNA 서열을 T7 프로모터 및 번역 개시 부위를 함유하는 정방향 프라이머, 및 T7 종결자를 함유하는 역방향 프라이머를 사용하여 PCR에 의해 증폭시켰다. 단백질을 이전 실시예에 기재된 바와 같이 PURExpress2.1 무세포 전사/번역 시스템을 사용하여 발현시켰다. scFv 샘플을 ELISA 분석에 적용하여 LRRC15 및 IFNα 결합을 검출하였다. 도 28a는 LRRC15에 대한 6 개의 예시적인 scFv의 ELISA 결합 데이터를 보여준다. IFNα 결합 친화도가 너무 낮아 일부 scFv에 대해 ELISA에 의해 검출되지 않았기 때문에, IFNα에 대한 결합을 또한 실시예 5에 기재된 바와 같이 생물층 간섭계(OctetRED96e)에 의해 측정하였다. 결과 및 항체 서열은 도 28b에 표로 작성되어 있다. 6 개 모두는 LRRC15와 IFNα 둘 모두에 대한 결합을 나타냈고, LRRC15에 대한 결합은 더 낮은 농도의 항원에서 검출 가능했다. 단백질 복합체 서열은 표 31에 제공되어 있다.

[0359] **표 31 - DBA-사이토카인 단백질 복합체, 및 대조 단백질 복합체**

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
A03	SEQ ID NO: 262	MSTSTQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEW MGWMDPNNDDADYAQRFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASLA AAGPYYYYGMDVWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCRASQSINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGTPLTFGGGTKVEIKRAAAGSGSEQKLISEED LGKPIPNPLLGLDST
i47_A11	SEQ ID NO: 314	MSTSTQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQA PGQGLEWMGTINPSDGDTTYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARVGGWGIYYYYGMDVWGQGTLVTVSSASGGGG SGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSW LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQTYTVPFSFGQGTKLEIKRAAAGSGSEQKLISEEDLG KPIPNPLLGLDST
i47_A12	SEQ ID NO: 315	MSTSTQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFINNDINWVRQA PGQGLEWMGGTIPIFGVHIYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCVSSVGAGAYYYYGMDVWGQGTLVTVSSASGGGG SGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSYSLPYTFGQGTRLEIKRAAAGSGSEQKLISEEDLG KPIPNPLLGLDST
B03	SEQ ID NO: 263	MSTSTQVQLVQSGAEVKKPGASVEVSCKASGGTFSSYAINWVRQAPGQGLEWM GWIDPKSGDTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASGGSYSP WYFDLWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQSISSWLAWYQQKSGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQAYSFPFTFGPGTKVDIKRAAAGSGSEQKLISEEDLGKPIPNPL LGLDST
B07	SEQ ID NO: 264	MSTSTQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEW MGWMDPNNDDADYAQRFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASLA AAGPYYYYGMDVWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASILEAGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAPITFGQGTRLEIKRAAAGSGSEQKLISEEDL GKPIPNPLLGLDST
B11	SEQ ID NO: 265	MSTSTQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWLG GTVPLFGISHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVSSVGAGAYY YQGLDVWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLLPEDFATYYCQQSYLPPYSFGQGTKLEIKRAAAGSGSEQKLISEEDLGKPIPNPLL GLDST
AF372	SEQ ID NO: 258	MSTSTEQKLISEEDLEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCS RWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSHASDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGS RSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGSGLNDIFEAQKIEW HEGKPIPNPLLGLDST

[0360]

[0361] **실시예 34**

[0362] **LRRC15-IFNα 이중 결합 항체(DBA) 사이토카인 복합체에 의한**

[0363] **조절된 IFNαR2(IFNα 수용체 2) 결합**

[0364] 이 실시예는 LRRC15/IFN DBA-사이토카인 복합체에 의한 수용체 IFNαR2에 대한 IFN의 LRRC15 의존적 결합을 설명한다. 이 실시예의 사이토카인 복합체는 하나의 중쇄의 N-말단에 연결된 IFN-α를 갖는 LRRC15-IFN-α DBA IgG로 구성되었다(구조의 개략도는 도 9b에 도시됨). 분석을 위해 DBA-사이토카인 복합체 AF4581(서열번호 266-268), AF4586(서열번호 269-271), AF4587(서열번호 266-267, 272) 및 AF4588(서열번호 273-275)을 선택하였다. 동일한 구조를 갖는 2 개의 사이토카인 복합체를 대조로서 포함하였다: 중화 항-IFNα 항체에 기반한 AF4305(서열번호 294-296), 및 항-Her2 항체를 기반으로 한 AF4306(서열번호 64, 192, 297). 단백질 복합체 서열은 표 32에 제공되어 있다. 6 개의 IgG-사이토카인을 표준 프로토콜을 사용하여 포유동물 세포에서 발현시키고, 단일 희석으로 384 웰 플레이트에 첨가하였다. 적정 농도의 LRRC15-Fc (SINO Biological), PDL1-Fc (ACROBiosystems) 또는 CEA-Fc (SINO Biological)를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. Eu-표지된 IFNαR2(ACROBiosystems) 및 Alexa Fluor 647-표지된 항-V5 항체(Perkin Elmer)를 모든 웰에 첨가하고, 실온에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, HTRF 신호를 Envision 2105 마이크로플레이트 리더(Perkin Elmer)에서 판독하였다. 도 29a 내지 도 29f에 나타나 있는 결과는 IFNαR2 결합이 LRRC15의 첨가에 의해 용량 의존적 방식으로 증가되었지만, AF4581, AF4586 및 AF4587의 DBA-사이토카인 복합체에 대한 대조 단

백질 PDL1의 첨가에 의해서는 증가되지 않았음을 입증해 주었는데, 이는 IFNαR-결합 활성의 LRRC15-의존적 조절을 입증하는 것이다. AF4588 및 단일특이적 IFN scFv 사이토카인 복합체 AF4305 및 AF4306으로부터의 IFNαR2 결합은 LRRC15 또는 PD-L1의 첨가에 따라 변하지 않았다.

[0365] 본 개시의 바람직한 실시양태가 본원에서 제시되고 설명되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 수많은 변형, 변경 및 대체가 이제 본 개시를 벗어나지 않으면서 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 것이다. 본원에 기재된 본 개시의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 개시를 실시하는 데 이용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기 청구범위는 본 개시의 범위를 규정하고 이들 청구범위 및 그의 균등물의 범위 내의 방법 및 구조는 청구범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0366] **표 32 - DBA-사이토카인 단백질 복합체, 및 대조 단백질 복합체**

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
AF4581	SEQ ID NO: 266	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWV RQAPGQGLEWMGWMDPNNDDADYAQRFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCASLAAAGPYYYYGMDVWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPS QSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPPKIKDVLM ISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPI QHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQ VTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKN WVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 267	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWM DPNNDDADYAQRFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASLAAAGPYY YYGMDVWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKK IEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNN KDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 268	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGTPLTFGGGTKVEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4586	SEQ ID NO: 269	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVEVSCKASGGTFSSYAINWVR QAPGQGLEWMGWIDPKSGDTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCASGGSYSPWYFDLWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLG CLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCN VAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIV TCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDW MSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERNSYS CSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 270	QVQLVQSGAEVKKPGASVEVSCKASGGTFSSYAINWVRQAPGQGLEWMGWIDP KSGDTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASGGSYSPWYFDL WGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGS LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPT IKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPI ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTE

[0367]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		LNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRT PGK
	SEQ ID NO: 271	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKSGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSFPFTFGPGTKVDIKRADAAPTV SIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4587	SEQ ID NO: 266	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWV RQAPGQGLEWMGWMDPNNDDADYAQRFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCASLAAAGPYYYYGMDVWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPS QSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLM ISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPI QHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQ VTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKN WVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 267	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWM DPNNDDADYAQRFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASLAAAGPYY YYGMDVWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKK IEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNN KDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWT NNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK
	SEQ ID NO: 272	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASILEAG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAPITFGQGTRLEIKRADAAPTV SIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4588	SEQ ID NO: 273	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQ APGQGLEWLGGTVPLFGISHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CVSSVGAGAYYYQGLDVWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGC LVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNV AHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVT CVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDW MSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERNSYS CSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 274	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWLGGTVPL FGISHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVSSVGAGAYYYQGLD VWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRG

[0368]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
		PTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLG APIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRTPGK
	SEQ ID NO: 275	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLLPEDFATYYCQQSYLPPYSFGQGTKLEIKRADAAPTVS IFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDST YSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4305	SEQ ID NO: 294	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTAYDINWVR QAPGQGLEWVGIINPGSGSPMYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCVSSVGAGAYYYQGLDVWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTL GCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPI VTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQD WMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERN SYSCSVVHEGLHNHHTTESFSRTPGK
	SEQ ID NO: 295	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTAYDINWVRQAPGQGLEWVGIINPGS GSPMYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVSSVGAGAYYYQGLD VWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRG PTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLG APIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQVSLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNG KTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRTPGGGGSGGGSHHHHHH
	SEQ ID NO: 296	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTQWTFGQGTKVEIKRADAA PTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDS KDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
AF4306	SEQ ID NO: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRADAAP TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
	SEQ ID NO: 192	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVS SAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDL YTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVF IFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVV SALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEKEMTKKQV SLTCLVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLKSDGSYFMYSKLTVEKKNWVERNSYS CSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGSGGGSHHHHHH

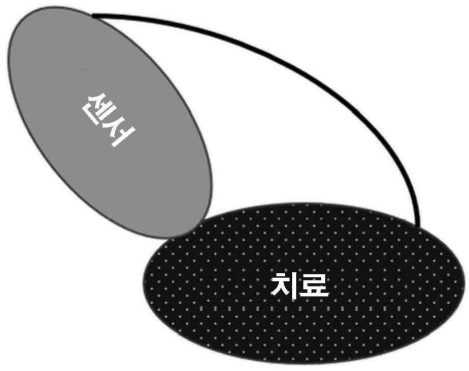
[0369]

단백질 복합체	SEQ ID NO:	서열
	SEQ ID NO: 297	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVL HEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMK EDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLV KGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCV VVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMS GKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSDLRVEKKNWVERNSYSCS VVHEGLHNHHTTESFSRTPGK

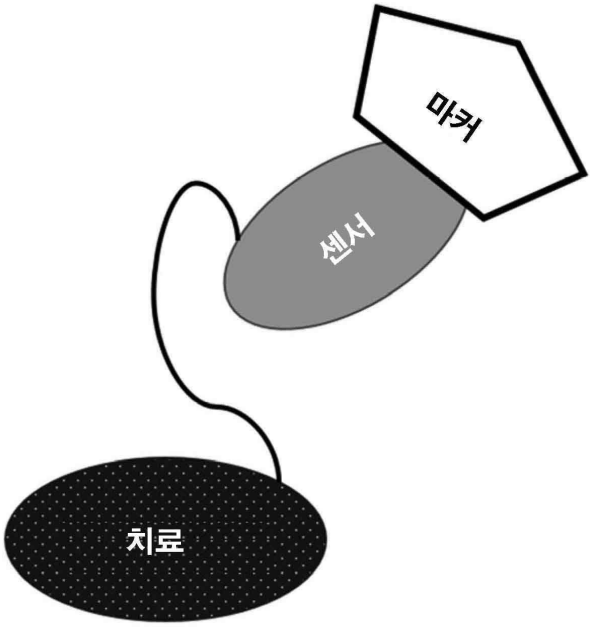
[0370]

도면

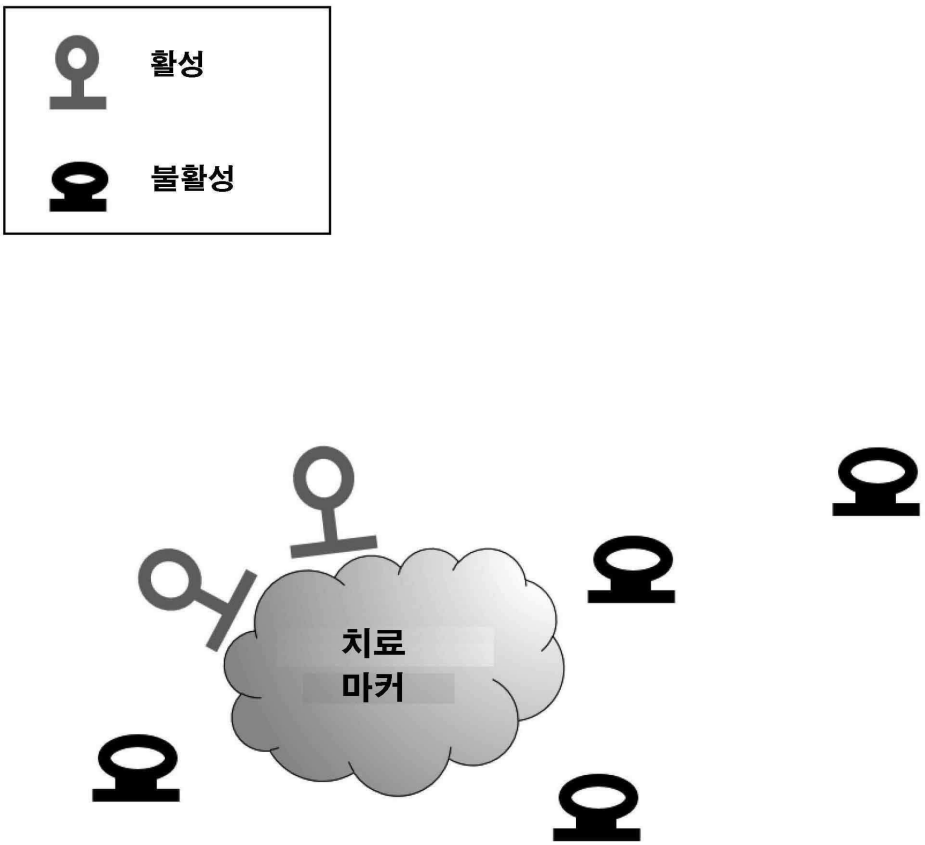
도면1a



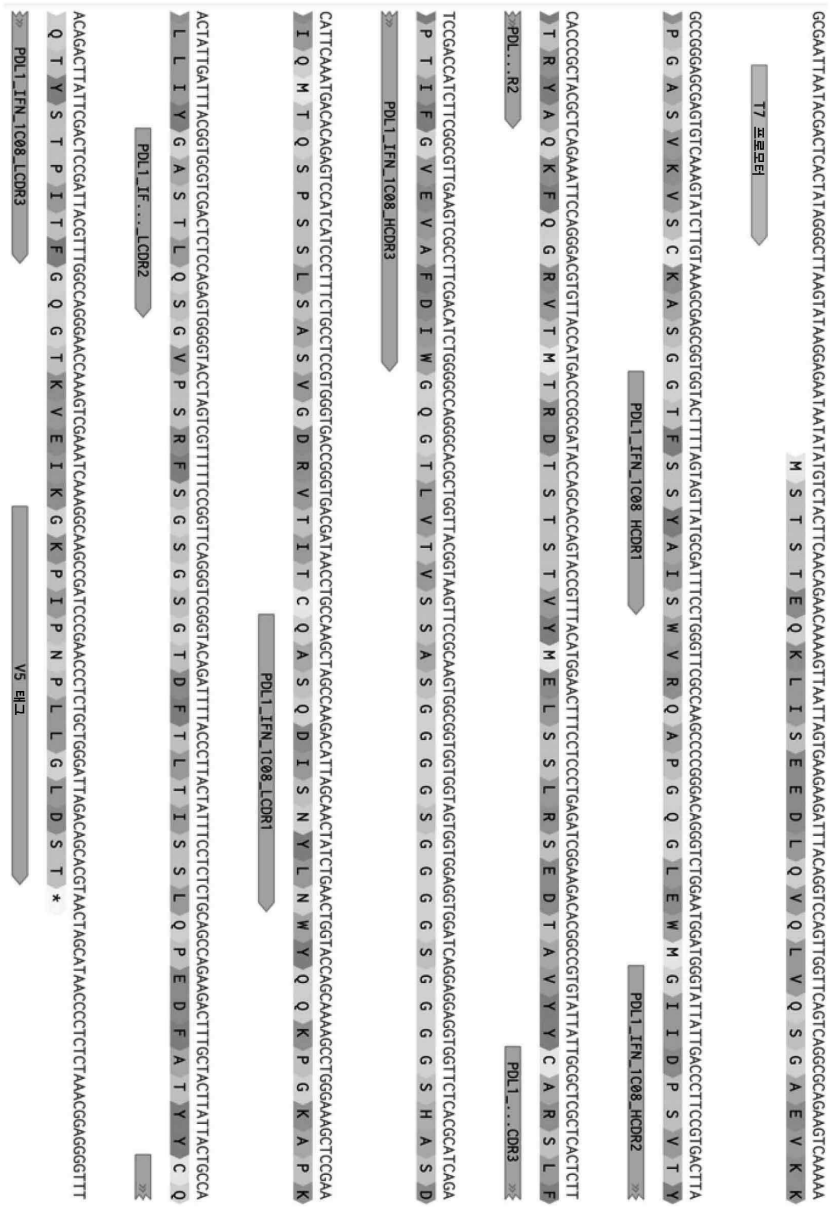
도면1b



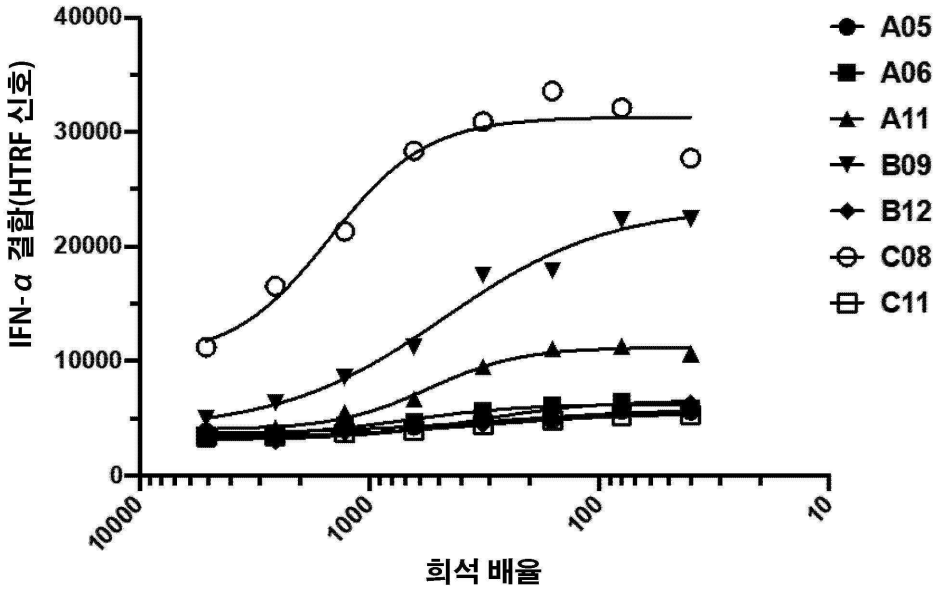
도면2



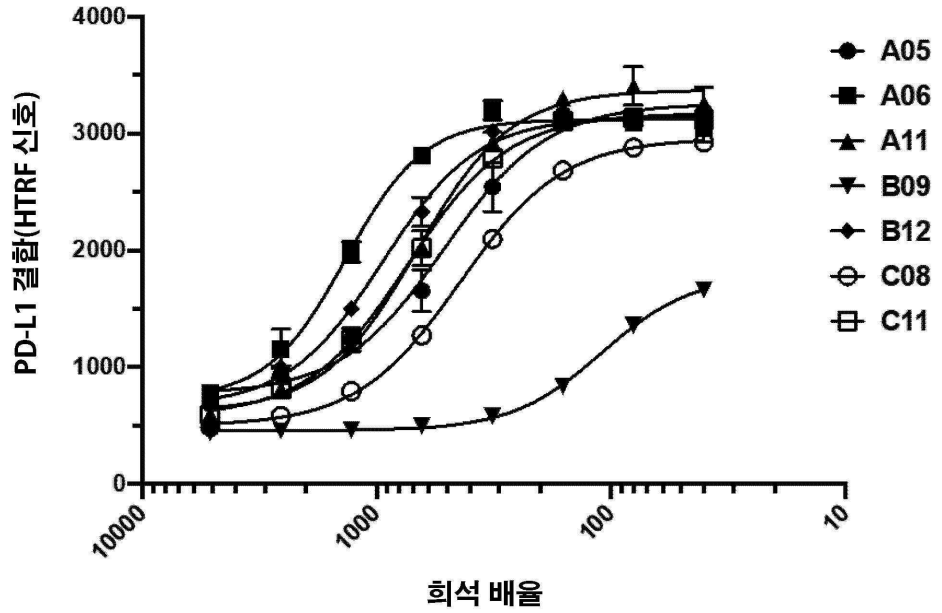
도면3


T7 프로모터
PDL1_IFN_1C08_HCDR1
PDL1_IFN_1C08_HCDR2
PDL1...R2
PDL1_...CDR3
PDL1_IFN_1C08_HCDR3
PDL1_IFN_1C08_LCDR1
PDL1_IF...LCDR2
V5 태그
PDL1_IFN_1C08_LCDR3

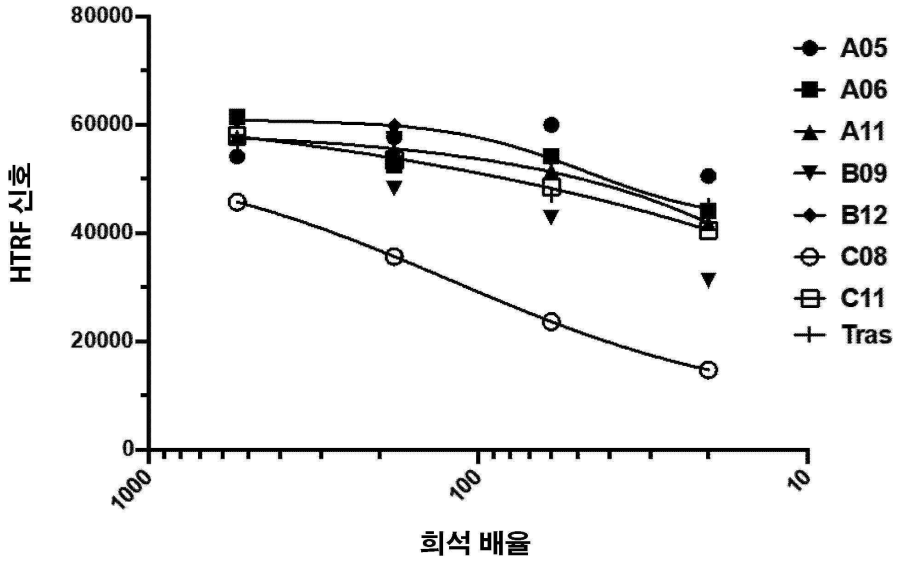
도면4


IFN-α 결합(HTRF 신호)
40000
30000
20000
10000
0
10000
1000
100
10
희석 배율
A05
A06
A11
B09
B12
C08
C11

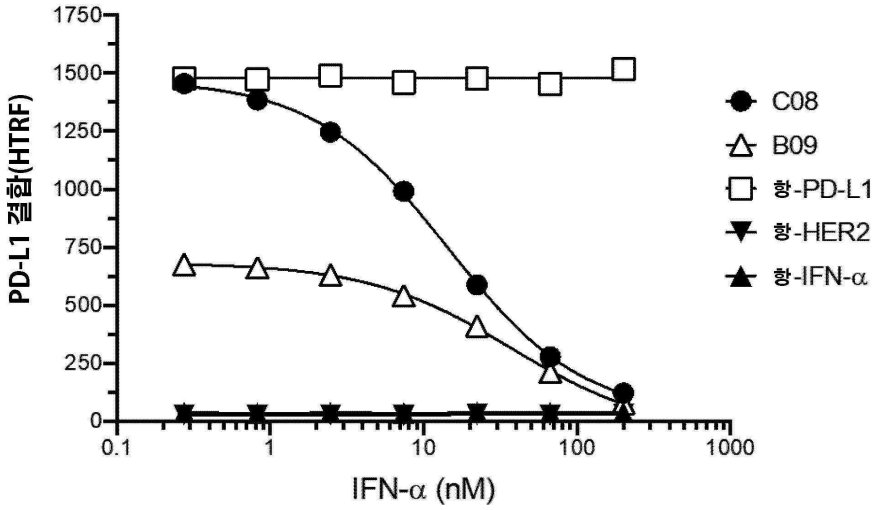
도면5


PD-L1 결합(HTRF 신호)
4000
3000
2000
1000
0
10000
1000
100
10
희석 배율
A05
A06
A11
B09
B12
C08
C11

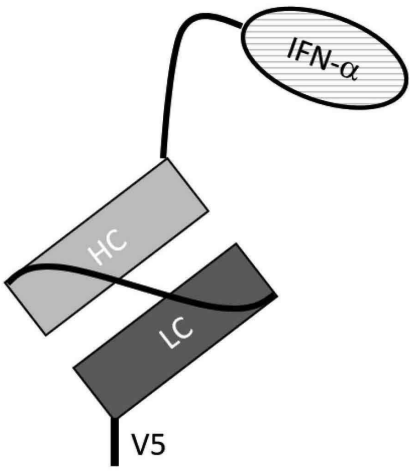
도면6


80000
60000
40000
20000
0
HTRF 신호
1000
100
10
희석 배율
A05
A06
A11
B09
B12
C08
C11
Tras

도면7

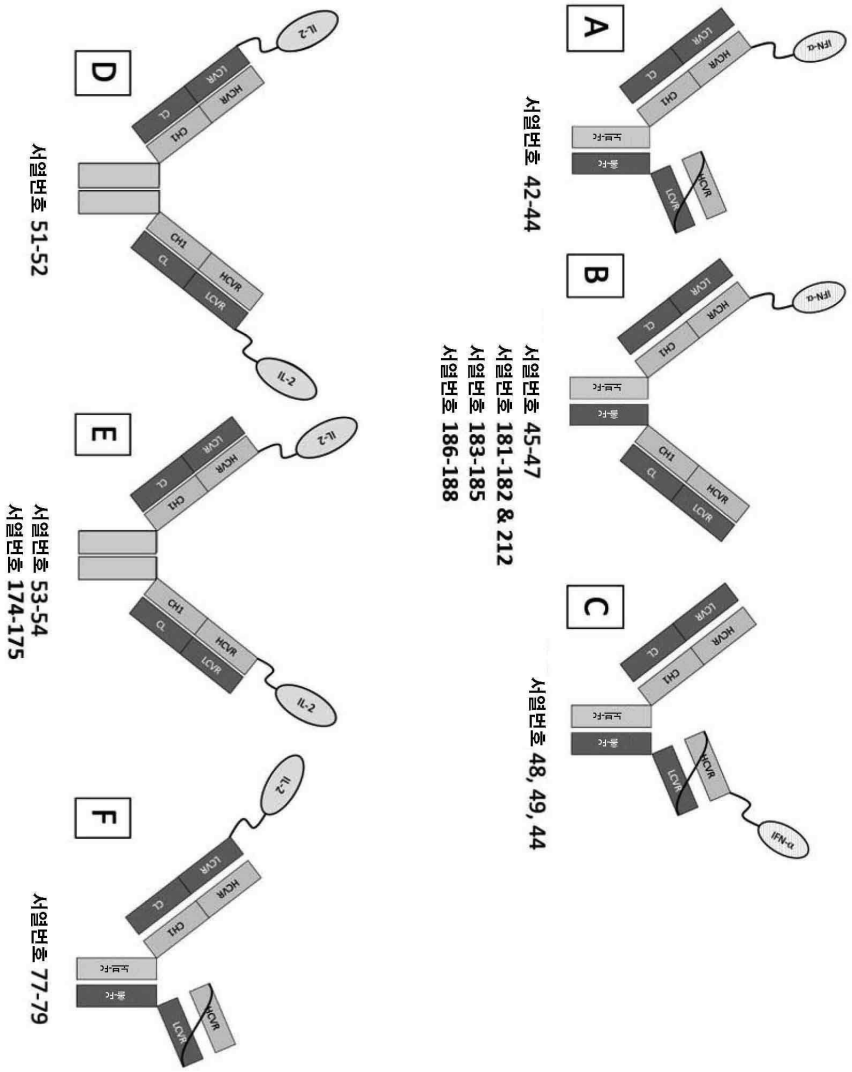

1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
PD-L1 결합(HTRF)
0.1
1
10
100
1000
IFN-α (nM)
C08
B09
항-PD-L1
항-HER2
항-IFN-α

도면8

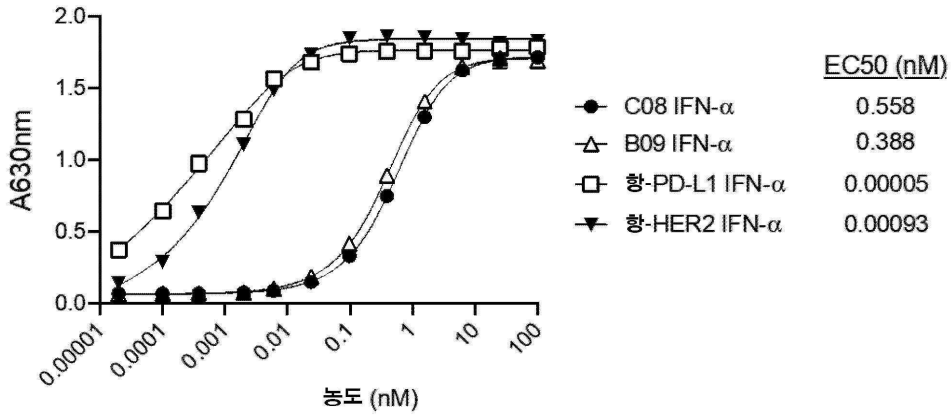


MSTSTCDLPQTHSLGSRRTLML
LAQMRRISLFSCLKDRHDFGFP
QEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQ
QIFNLFSTKDSSAAWDETLLDK
FYTELYQQLNDLEACVIQGVGV
TETPLMKEDSILAVRKYFQRIT
LYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMR
SFSLSTNLQESLRSKE
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC
KASGYTFSNYYVHWVRQAPGQG
LEWMGWMDPNSGGTGYAHQFQG
RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
EDTAVYYCAKEVFSGWYDYWGQ
GTLVTVSS
ASGGGGSGGGGSGGGGSHAS
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT
CRASQSISSYLNWYQQKPGKAP
KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
QQSYSTPYTFGQGTKVEIK
GKPIPNPLLGLDST

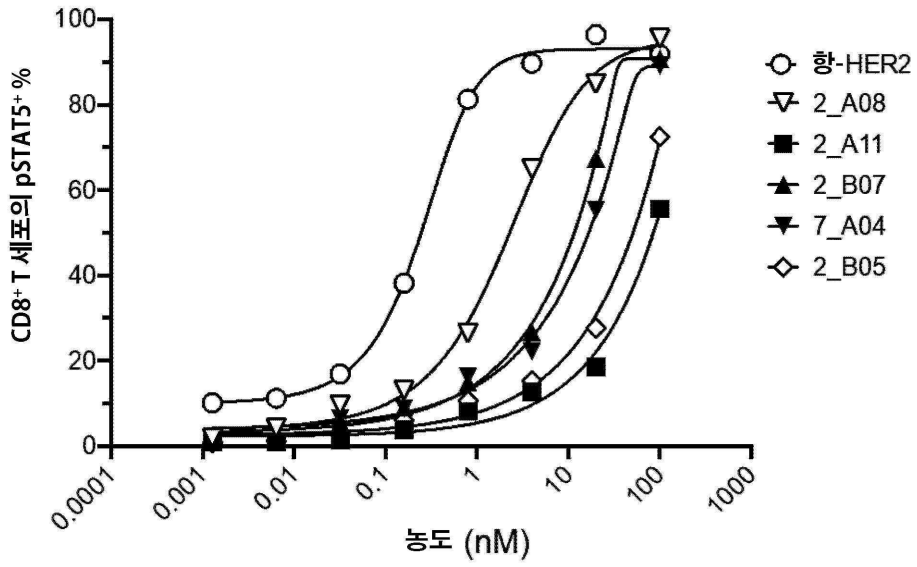
도면9


A
B
C
D
E
F
서열번호 42-44
서열번호 45-47
서열번호 181-182 & 212
서열번호 183-185
서열번호 186-188
서열번호 48, 49, 44
서열번호 51-52
서열번호 53-54
서열번호 174-175
서열번호 77-79
IFN-α
IL-2
HCVR
LCVR
CH1
CL
링커
놉-Fc

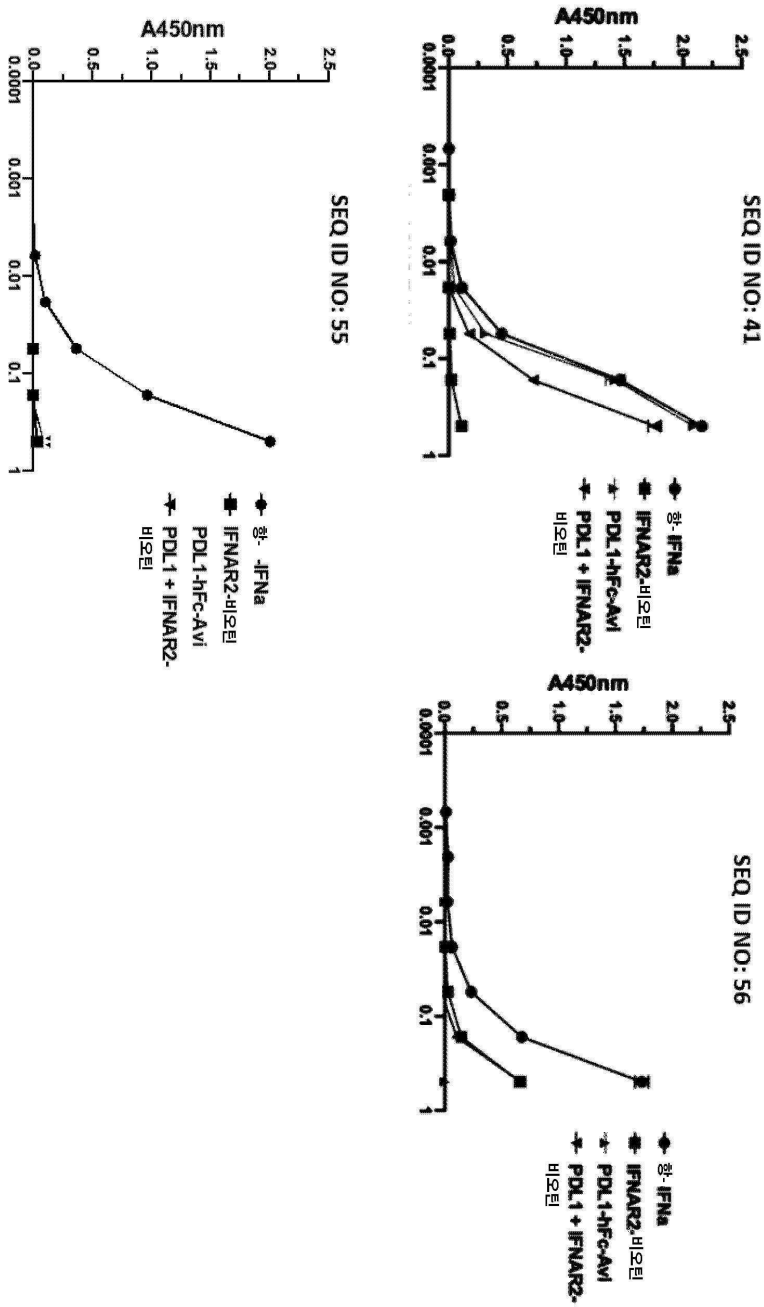
도면10


A630nm
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
농도 (nM)
EC50 (nM)
C08 IFN-α 0.558
B09 IFN-α 0.388
항-PD-L1 IFN-α 0.00005
항-HER2 IFN-α 0.00093

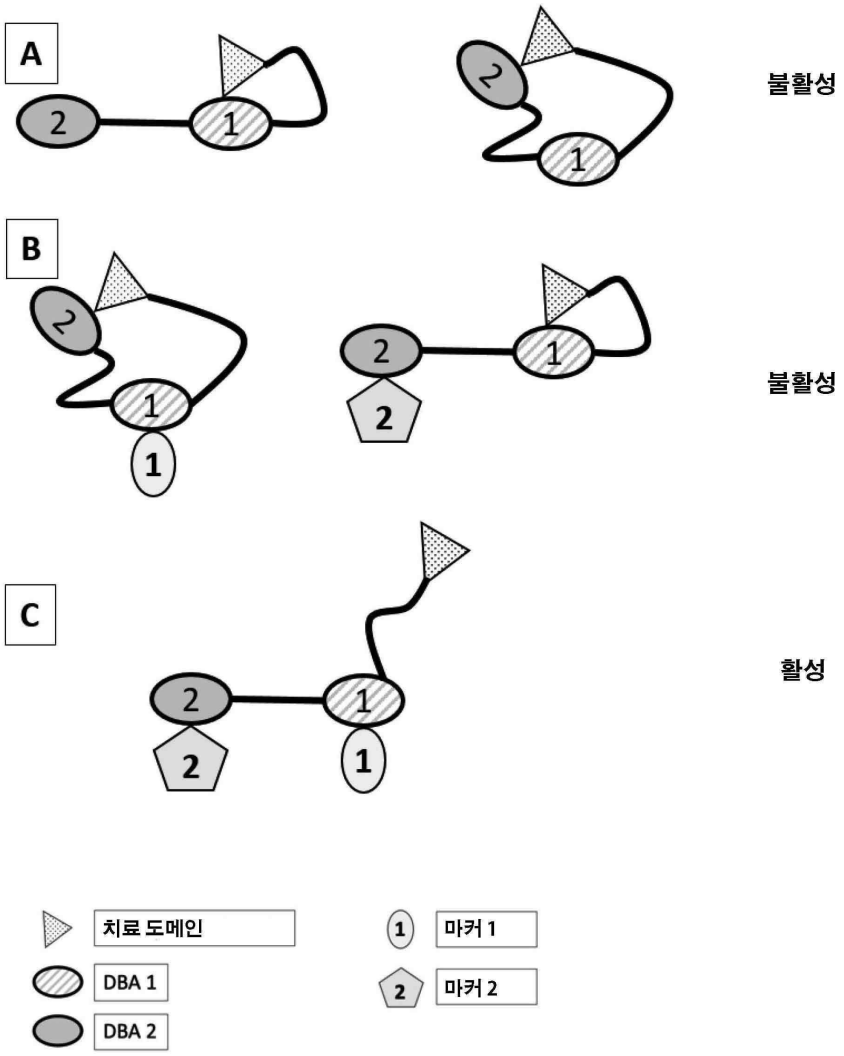
도면11


CD8+ T 세포의 pSTAT5+ %
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
농도 (nM)
항-HER2
2_A08
2_A11
2_B07
7_A04
2_B05

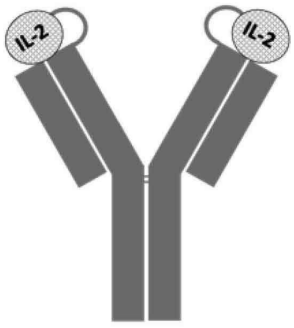
도면12


A450nm
SEQ ID NO: 55
향- -IFNa
IFNAR2-비오틴
PDL1-hFc-Avi
PDL1 + IFNAR2-비오틴
A450nm
SEQ ID NO: 41
향- IFNa
IFNAR2-비오틴
PDL1-hFc-Avi
PDL1 + IFNAR2-비오틴
A450nm
SEQ ID NO: 56
향- IFNa
IFNAR2-비오틴
PDL1-hFc-Avi
PDL1 + IFNAR2-비오틴

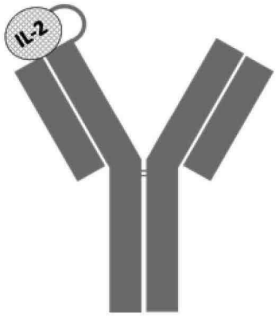
도면13


A
2
1
2
1
불활성
B
2
1
1
2
1
2
불활성
C
2
2
1
1
활성
치료 도메인
DBA 1
DBA 2
1
마커 1
2
마커 2

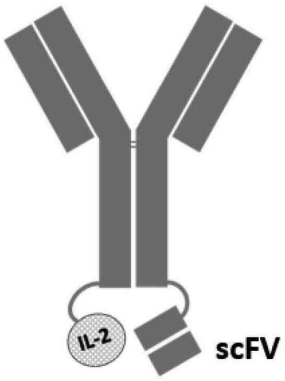
도면14a


IL-2
IL-2

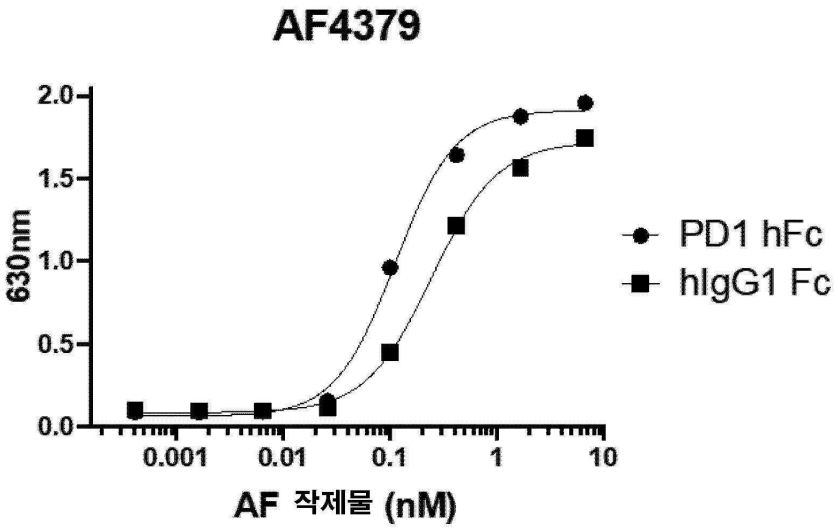
도면14b



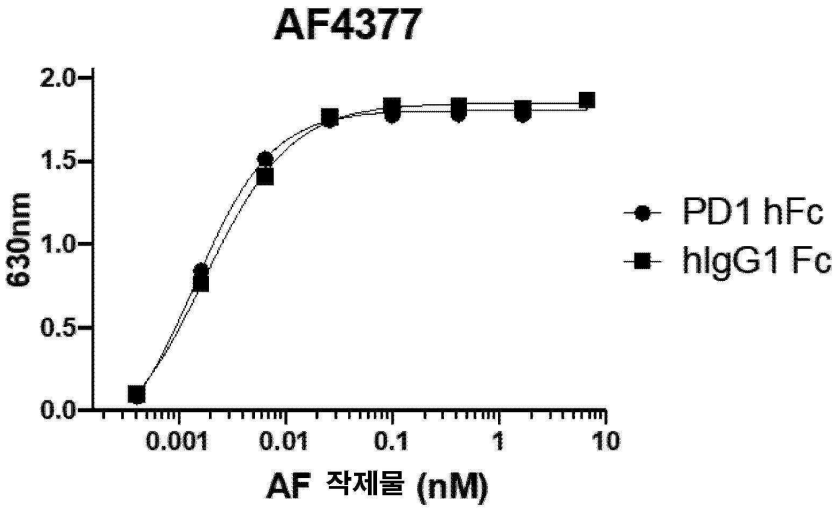
도면14c



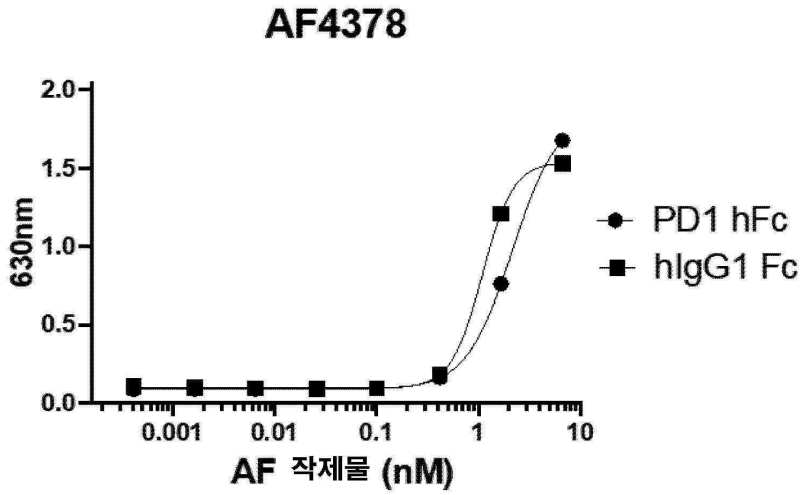
도면15a



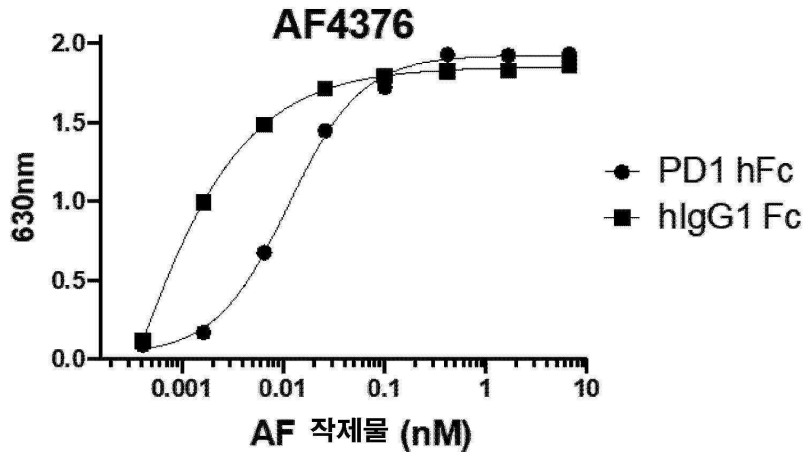
도면15b



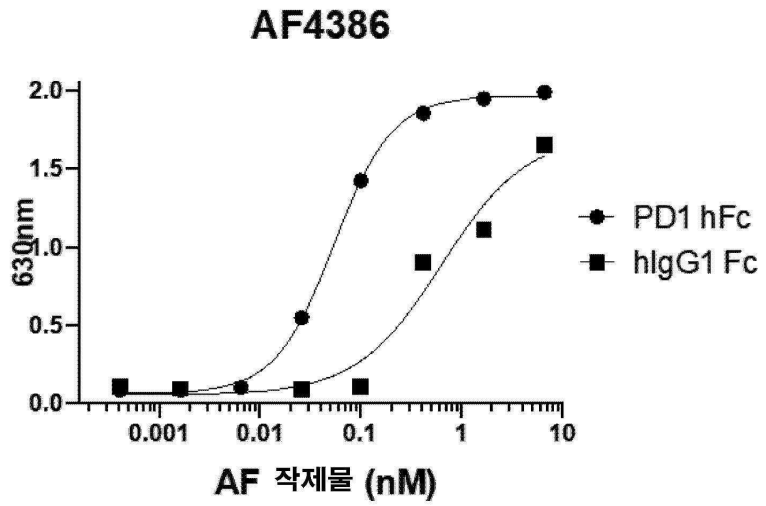
도면15c



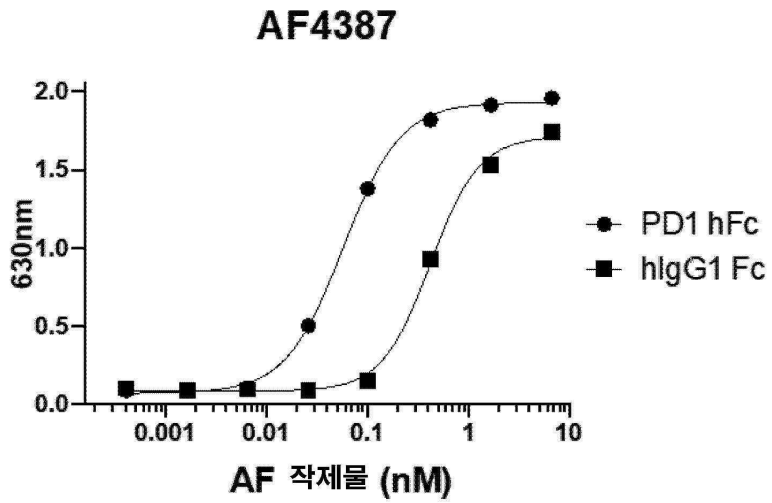
도면15d



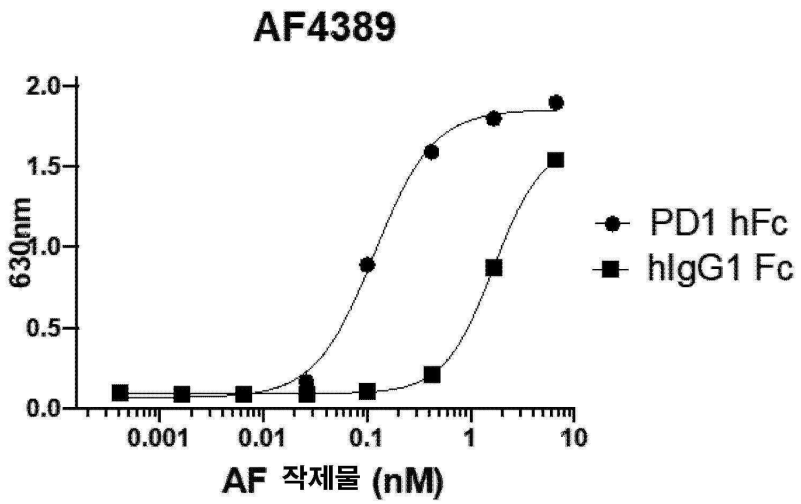
도면16a



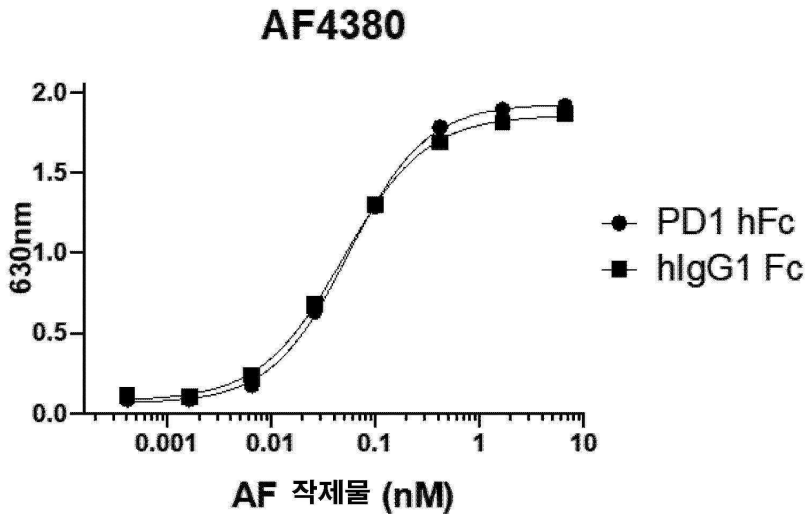
도면16b



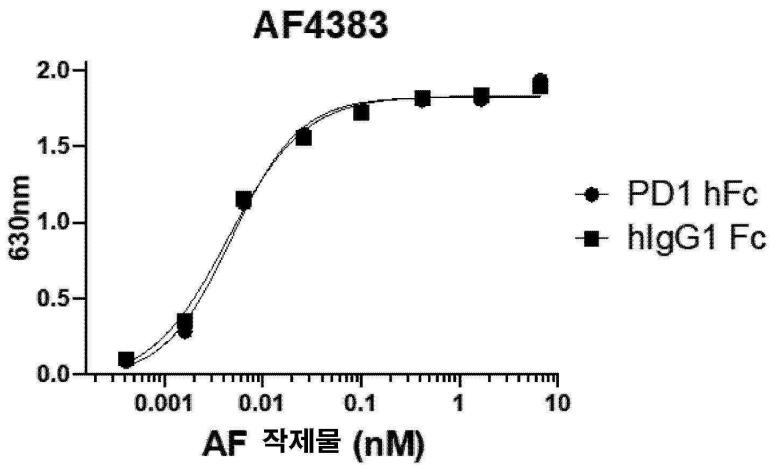
도면16c



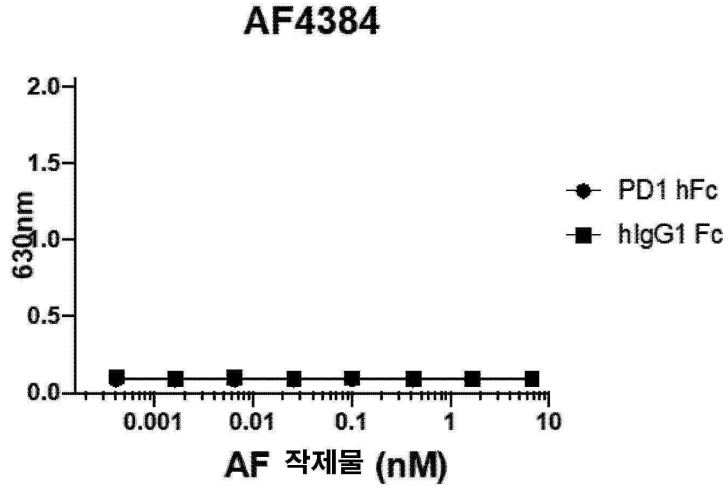
도면16d



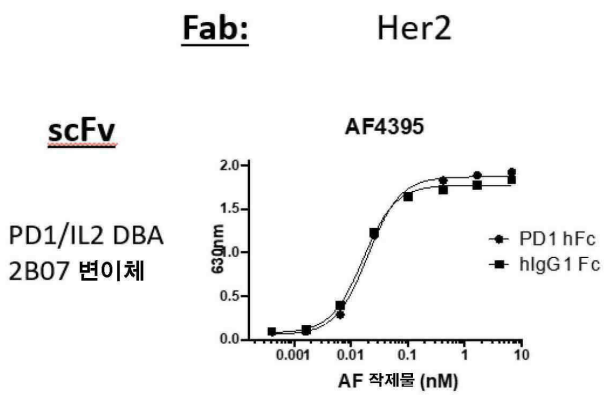
도면16e



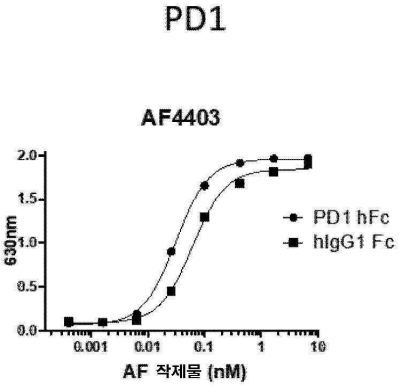
도면16f



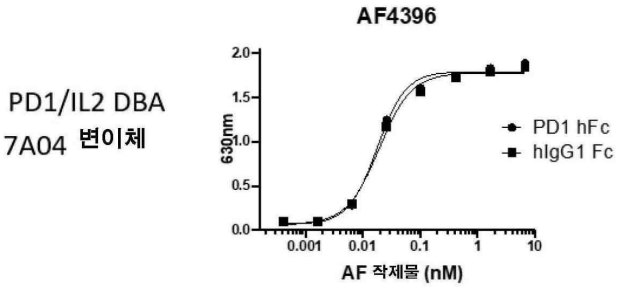
도면17a



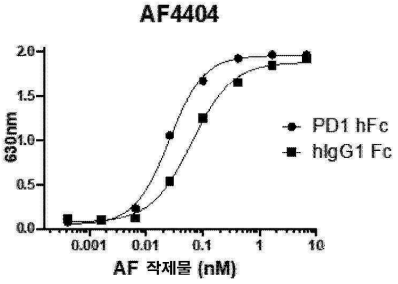
도면17b



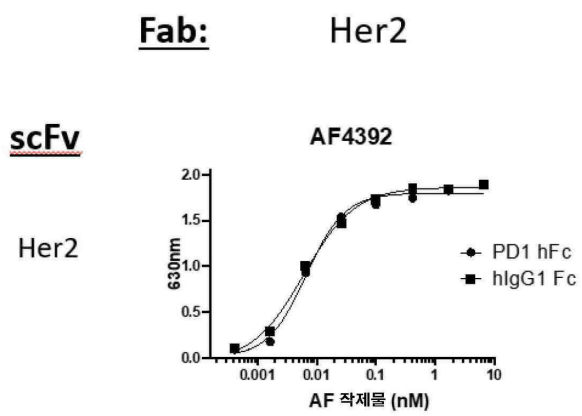
도면17c



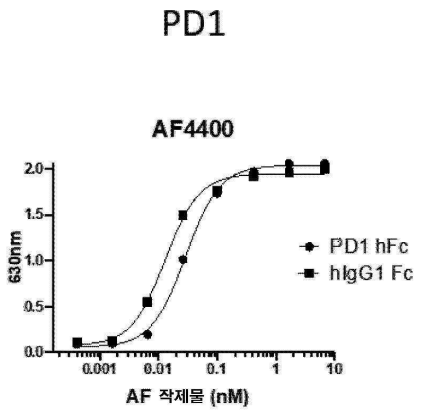
도면17d



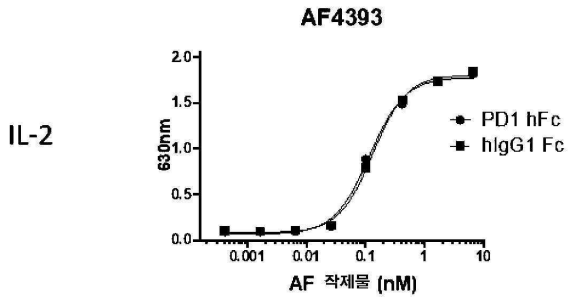
도면17e



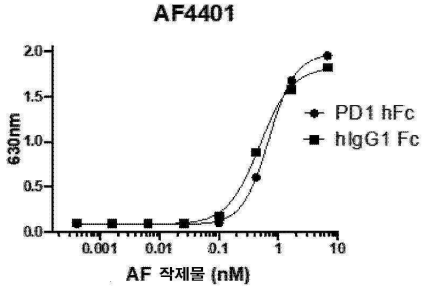
도면17f



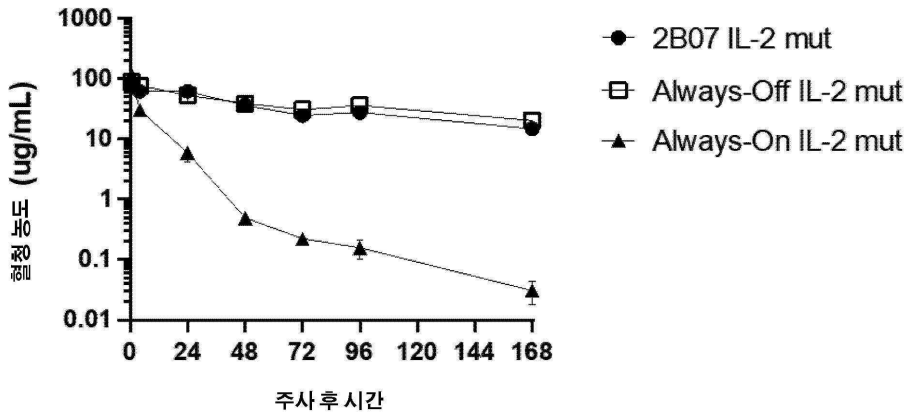
도면17g



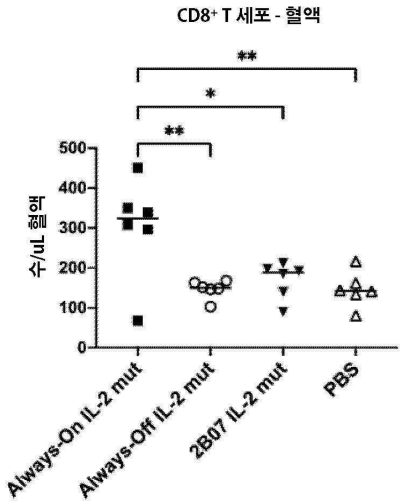
도면17h



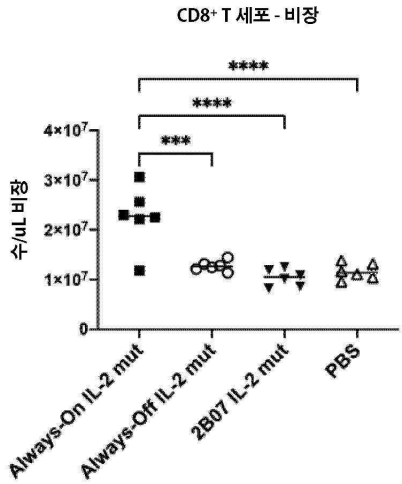
도면18



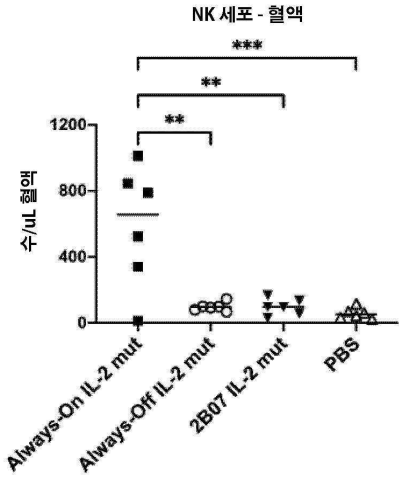
도면19a



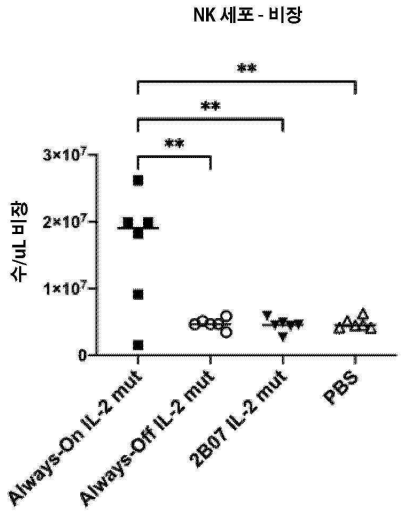
도면19b



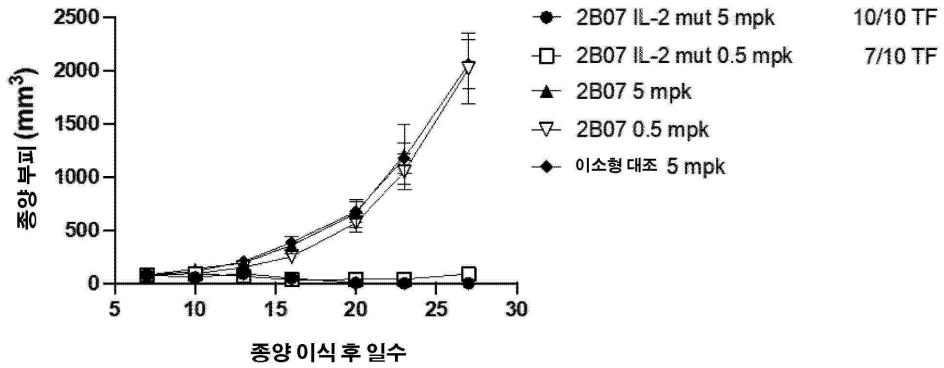
도면19c



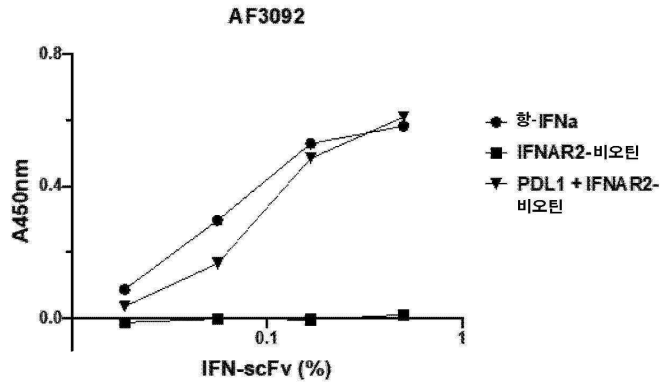
도면19d



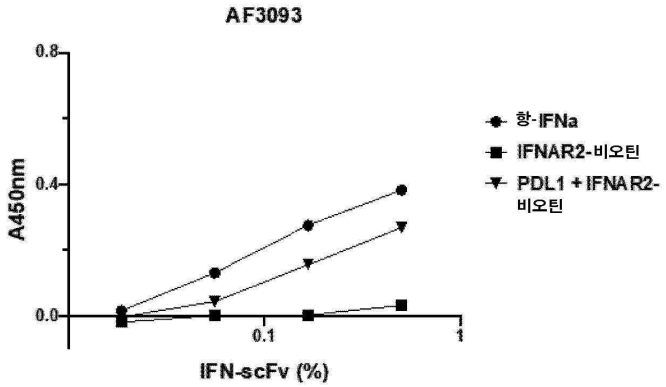
도면20



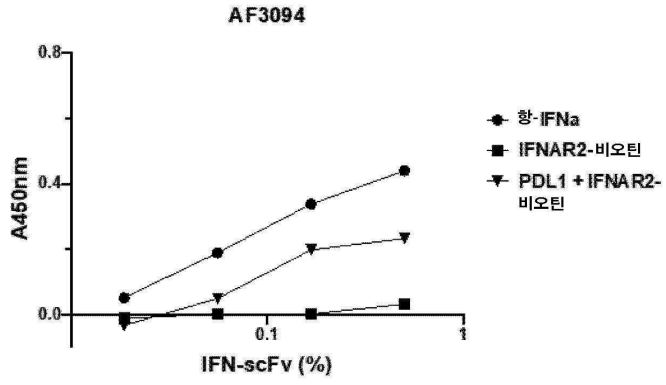
도면21a



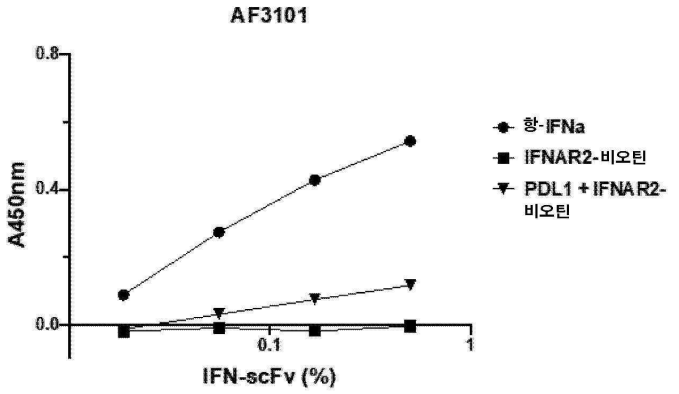
도면21b



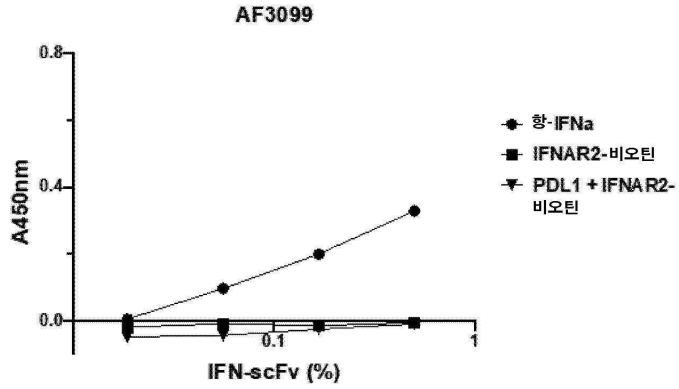
도면21c



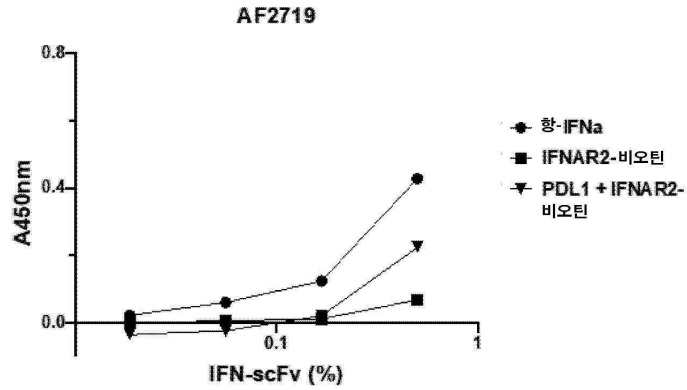
도면21d



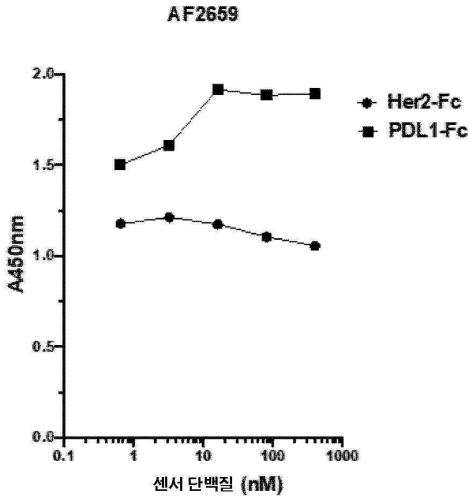
도면21e



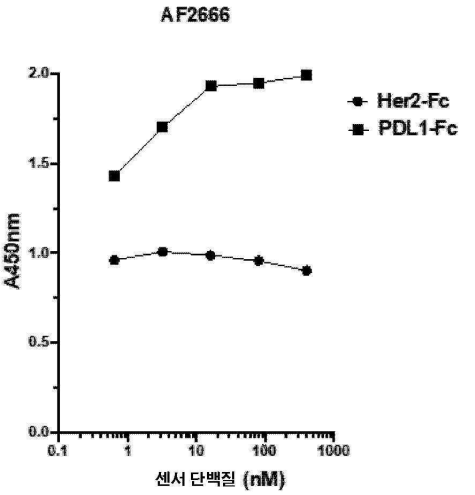
도면21f



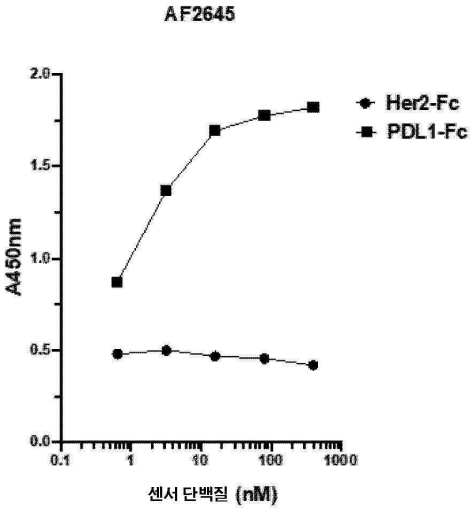
도면22a



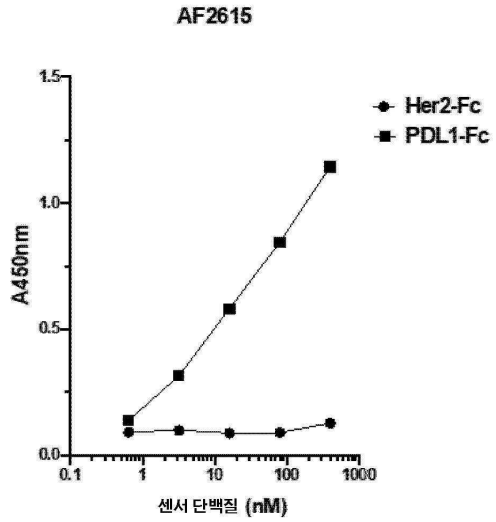
도면22b



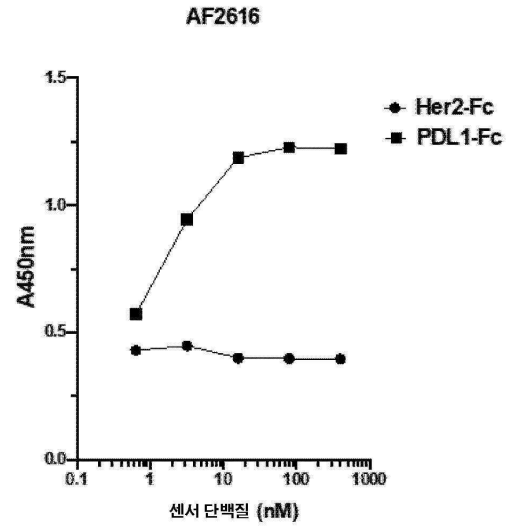
도면22c



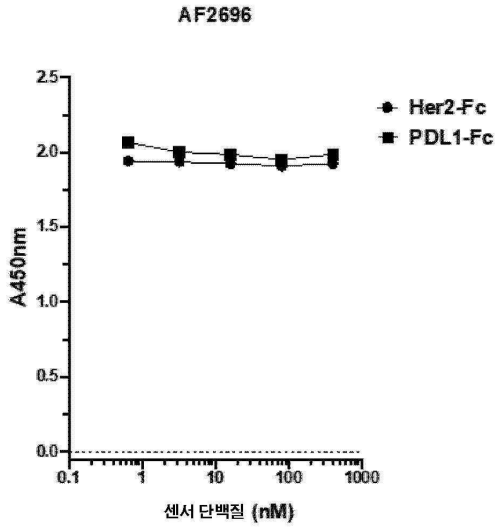
도면22d



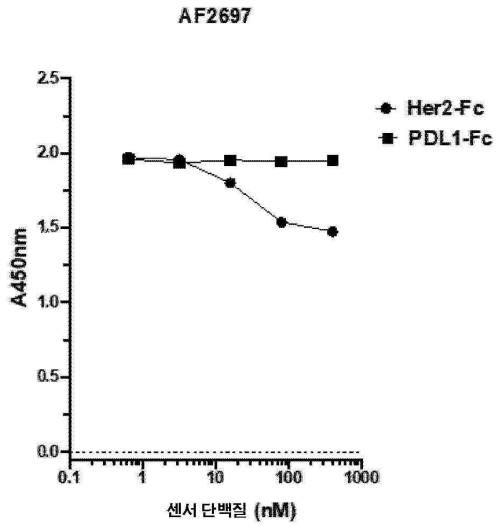
도면22e



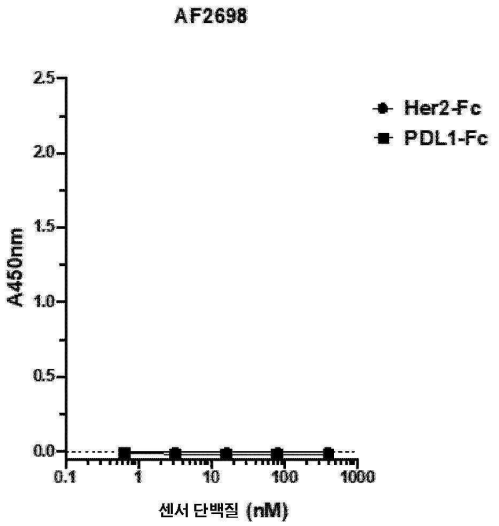
도면22f



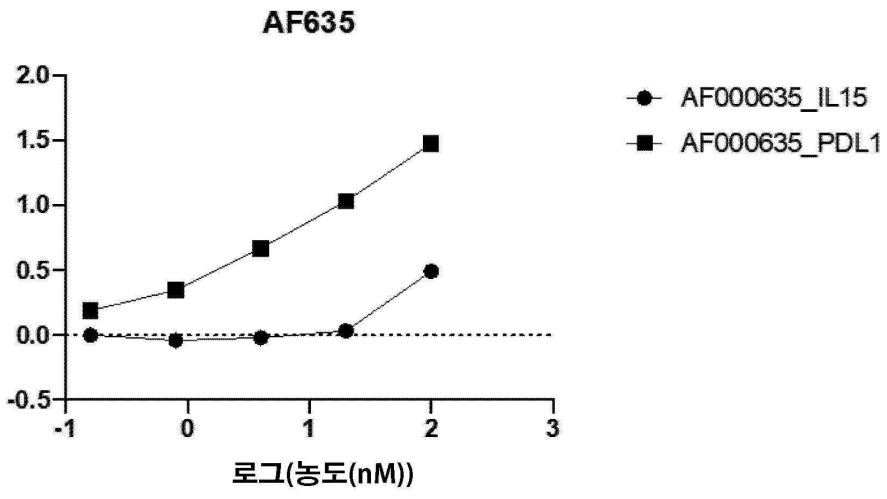
도면22g



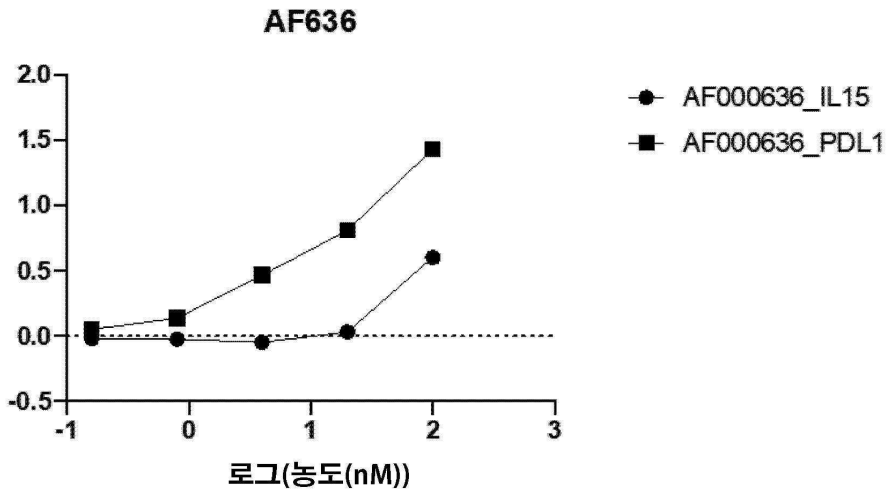
도면22h



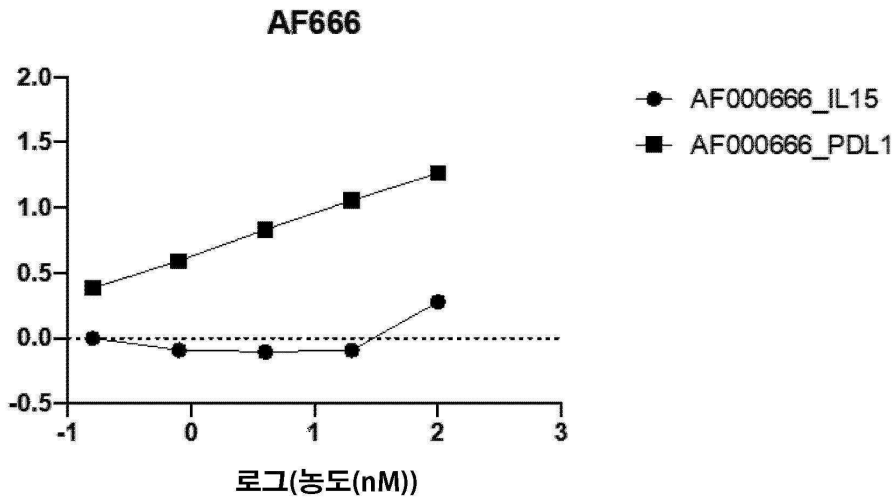
도면23a



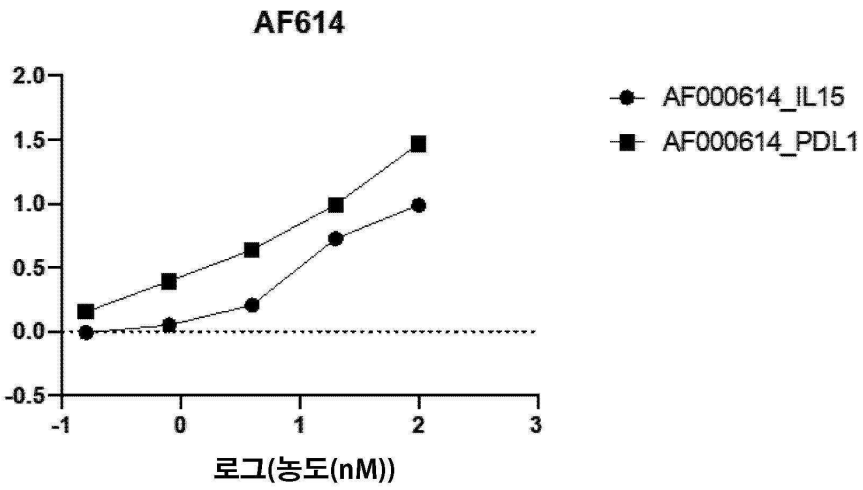
도면23b



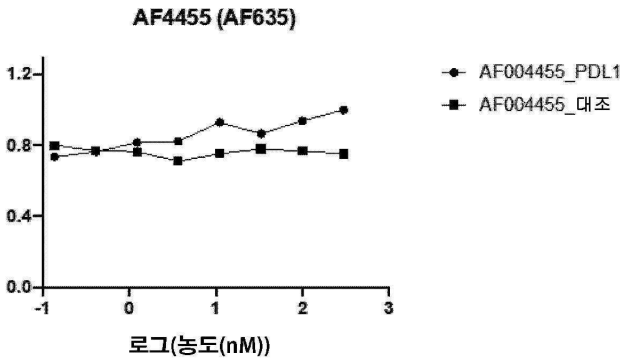
도면23c



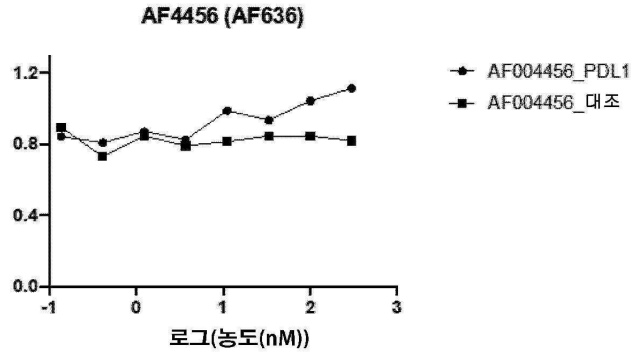
도면23d



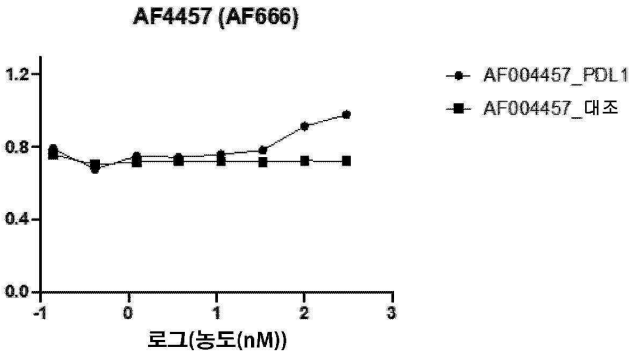
도면24a



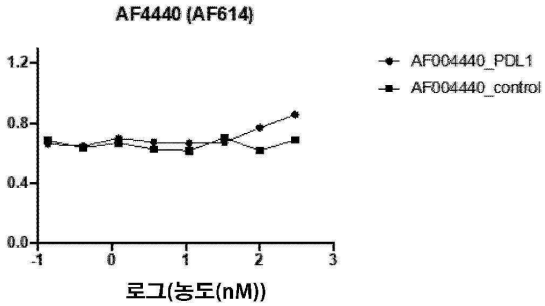
도면24b



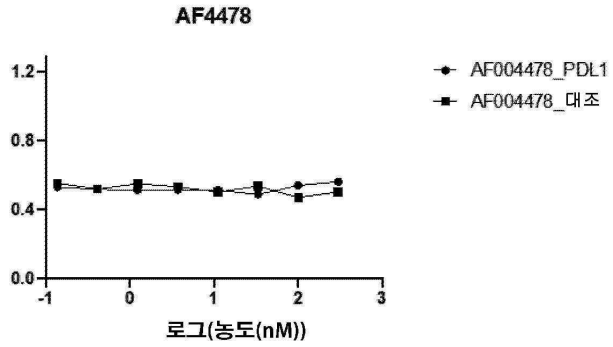
도면24c



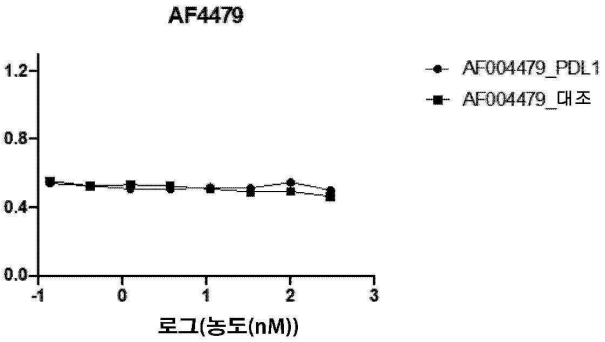
도면24d



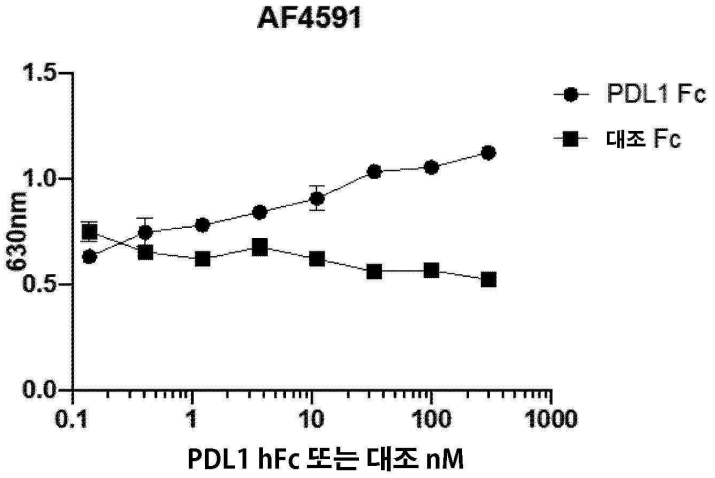
도면24e



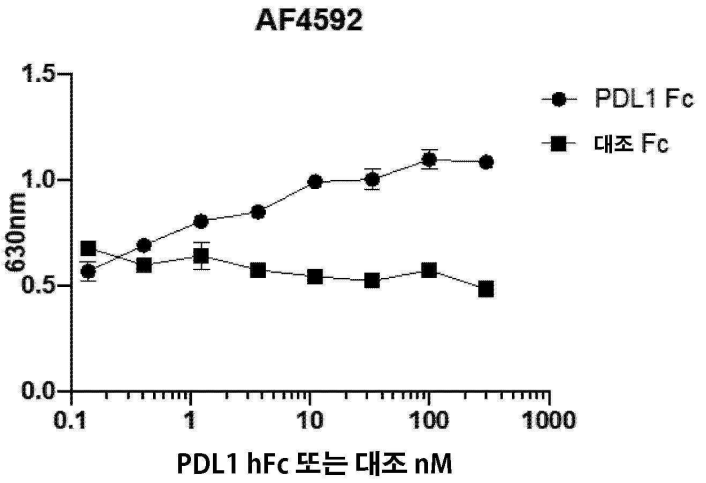
도면24f



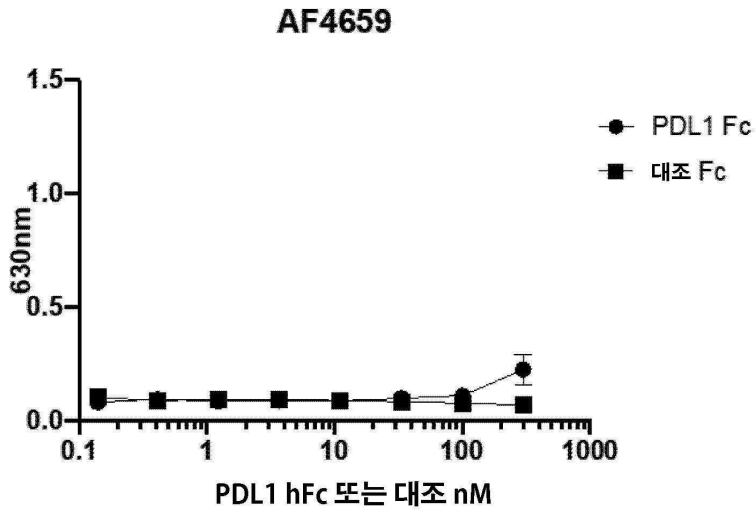
도면25a



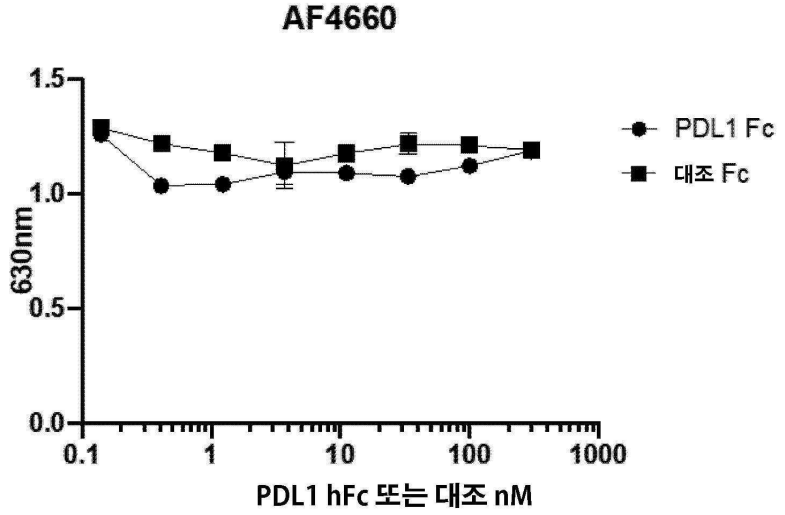
도면25b



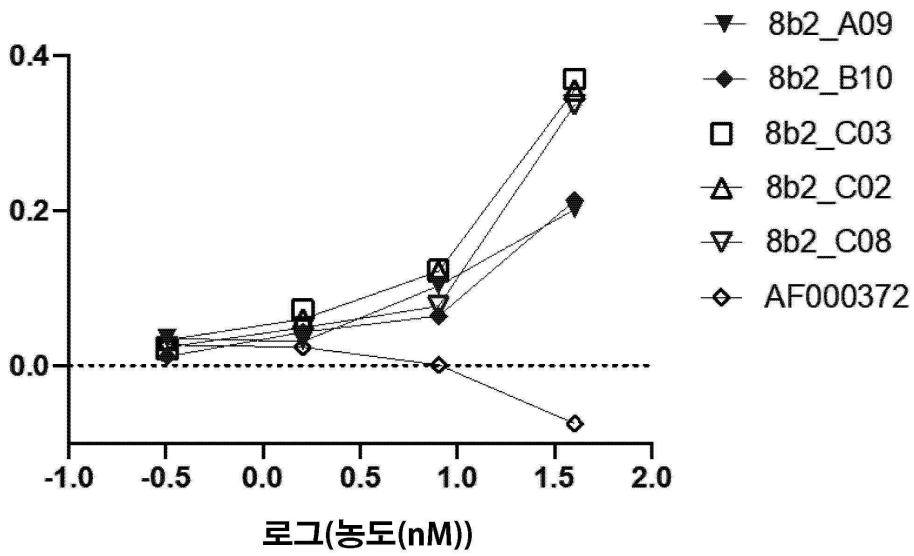
도면25c



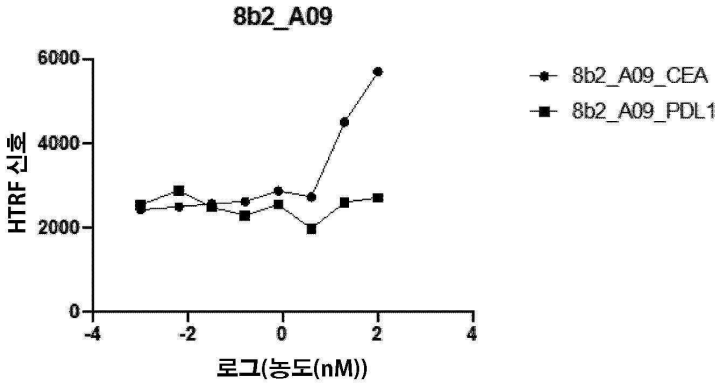
도면25d



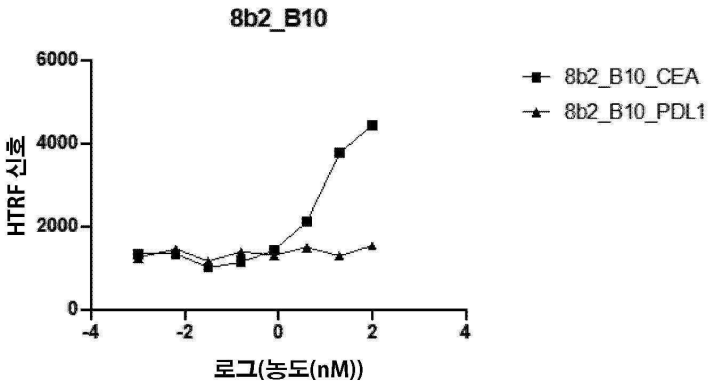
도면26



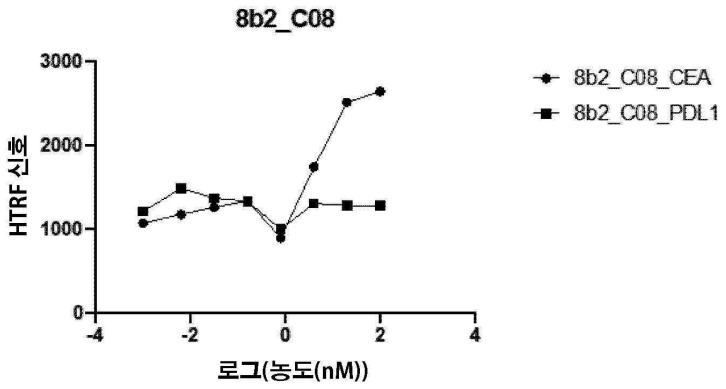
도면27a



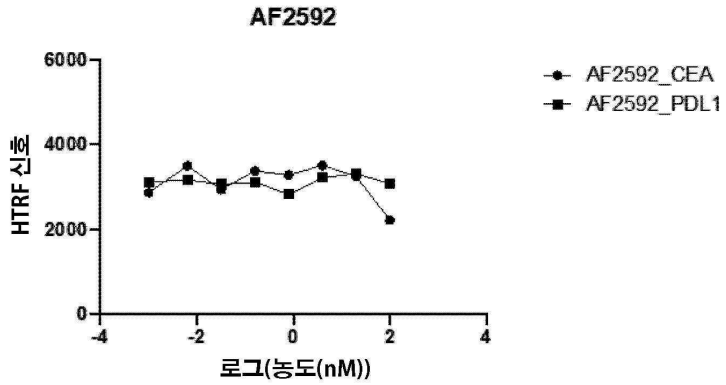
도면27b



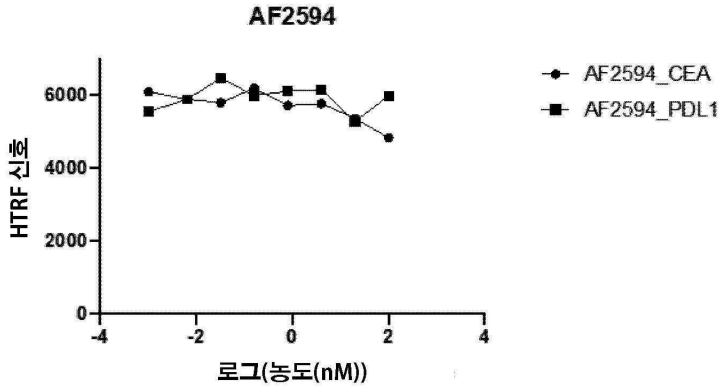
도면27c



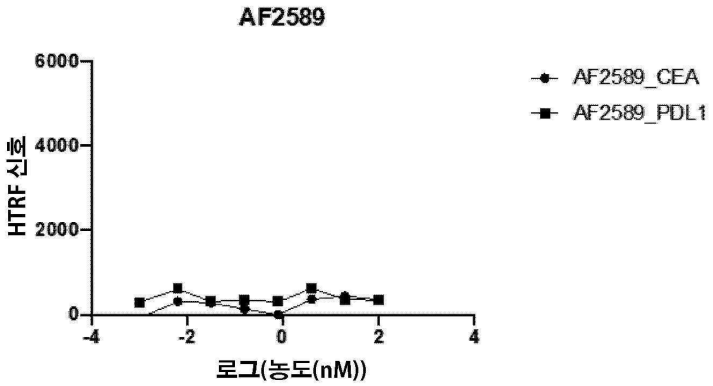
도면27d



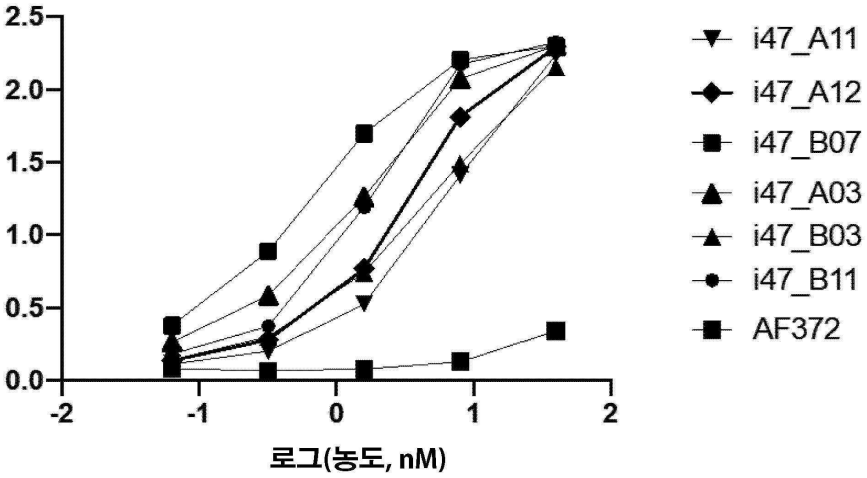
도면27e



도면27f



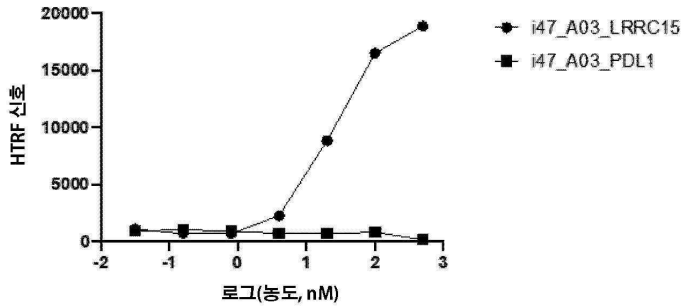
도면28a



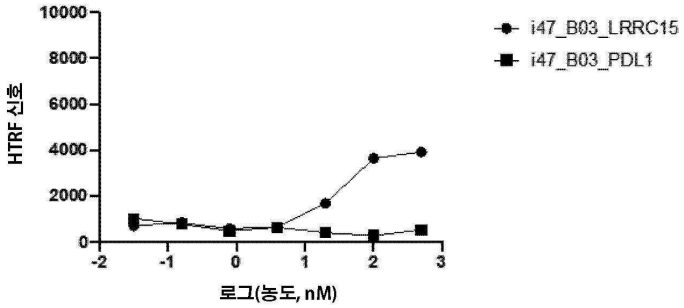
도면28b

클론ID	IFNα 결합(5uM에서)	ELISA	서열
i47_A03	+	-	서열번호 262
I47_A11	+	-	N/A
I47_A12	+	-	N/A
I47_B03	+	-	서열번호 263
I47_B07	+	-	서열번호 264
I47_B11	+	-	서열번호 264
AF317	(KD < 10nM)	+++	서열번호 257
AF372	-	-	서열번호 258

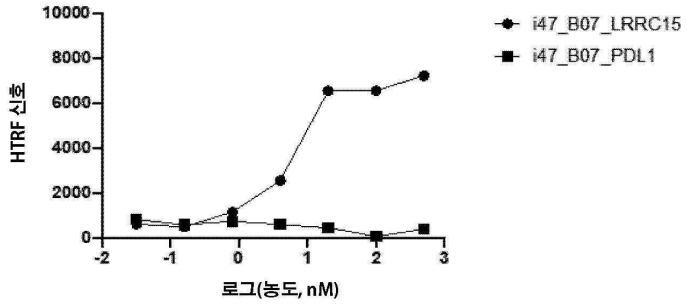
도면29a



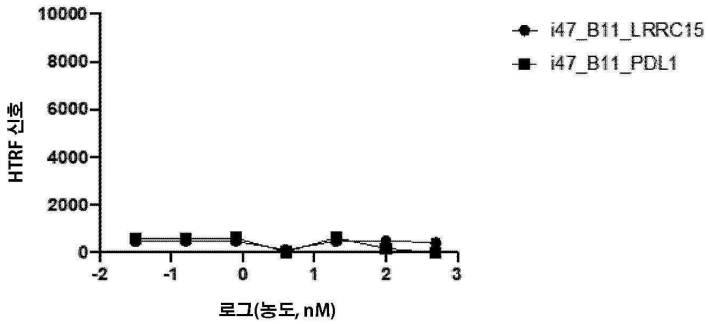
도면29b



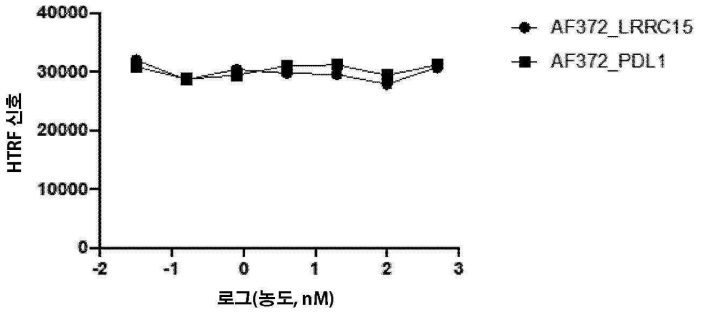
도면29c



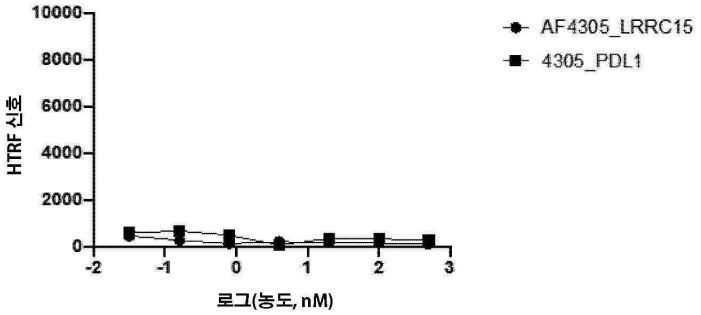
도면29d



도면29e



도면29f



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> GOOD THERAPEUTICS, INC.

<120> COMPOSITIONS OF PROTEIN COMPLEXES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 57824-701.601

<140> PCT/US2021/032313

<141> 2021-05-13

<150> 63/024,422

<151> 2020-05-13

<160> 328

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> PDL1_DB01_F08 HCDR3

<400> 1

Cys Ala Arg Asp Arg Ile Ala Val Ala Gly Phe Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PDL1_DB02_A08 HCDR3

<400> 2

Cys Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PDL1_DB02_D10 HCDR3

<400> 3

Cys Thr Thr Asp Leu Leu Ser Leu Glu Leu Asp Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

Trp

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PDL1_DB03_G11 HCDR3

<400> 4

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

1 5 10 15

Asp Ile Trp

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PDL1_DB03_H02 HCDR3

<400> 5

Cys Ala Arg Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Ser Phe Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PDL1_DB04_A07 HCDR3

<400> 6

Cys Ala Arg His Gly Glu Trp Gly Ser Gly Trp Pro Phe Asp Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 7

<211> 21

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PDL1_DB04_B08 HCDR3

<400> 7

Cys Ala Arg Asp Leu Leu Pro Ala Ile Phe Ser Gly Glu Val Asn Asp

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile Trp

20

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PDL1_DB04_B09 HCDR3

<400> 8

Cys Ala Arg Glu Thr Ile Ala Val Ala Gly Phe Asp Pro Trp

1 5 10

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PDL1_DB04_F02 HCDR3

<400> 9

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

1 5 10 15

Phe Asp Ile Trp

20

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PDL1_DB04_F03 HCDR3

<400> 10

Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1_R04_C10

<400> 11

Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1-R15-B02

<400> 12

Cys Ala Gly Gly Trp Leu Asp Trp

1 5

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1-R07-D03

<400> 13

Cys Ala Arg Asp His Leu Gly Gly Ser Tyr Gln Pro Trp

1 5 10

<210> 14

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1-R07-C09

<400> 14

Cys Ala Arg Asp Leu Val Gly Val Ser Pro Gly Ile Asn Tyr Val Pro

1 5 10 15

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

20 25

<210> 15

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1-R07-D05

<400> 15

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

1 5 10 15

Asp Tyr Trp

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1-R07-D06

<400> 16

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

1 5 10 15

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1-R07-E05

<400> 17

Cys Ala Arg Thr Gly Gly Tyr Pro Ala Ile Asp Ser Trp

1 5 10

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1-R07-A05

<400> 18

Cys Ala Ser Gly Trp Asp Val Trp

1 5

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1-R07-G12

<400> 19

Cys Ala Ser Ser Pro Leu Gln Trp Val Asp Val Trp

1 5 10

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> PD1-R07-A10

<400> 20

Cys Thr Ser Gly Met Asp Val Trp

1 5

<210> 21

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> PDL1-IFN-R01-A05

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu

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

<210
> 22
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> PDL1-IFN-R01-A06
<400> 22
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Met Asp Pro Lys Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 23
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> PDL1-IFN-R01-A11
<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Ile
225 230 235 240
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 24

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> PDL1-IFN-R01-B09

<400> 24

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser
130 135 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
165 170 175

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

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

195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
210 215 220
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Pro Pro
225 230 235 240
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 25
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> PDL1-IFN-R01-B12

<400> 25
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 26
<211> 251

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> PDL1-IFN-R01-C08
<400> 26
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 27
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> PDL1-IFN-R01-C11
<400> 27

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser Thr Pro Leu
225 230 235 240
Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245 250

<210> 28

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> anti-Her2 control (trastuzumab)

<400> 28

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 29

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> Anti-PD-L1 control (atezolizumab)

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

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

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

<210> 30
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> Anti-IFN control (rontalizumab)
<400> 30
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30
Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 31
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> PD1-IL2-R02-C02

<400> 31

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro His Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Thr Gly Leu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Asp Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser
130 135 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
165 170 175

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

245 250

<210> 32

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> PD1-IL2-R02-C03

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245 250

<210> 33

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> PD1-IL2-R06-E04

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Thr Asp Trp Leu Ala Trp Tyr Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 34

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> PD1-IL2-R07-A09

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln

145 150 155 160

Ser Val Phe Ser Ser Ala Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Gly Thr Pro Val Thr Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 35

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> H_N36G

<400> 35

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

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

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

Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 36

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> H_I39V_S58P_Q69H_K70Q

<400> 36

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 37

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> H_G64Y_Q69H

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asp Ser Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala His Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 38
<211> 245
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> L_Q68E
<400> 38
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 39

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> L_Q68E_E125D

<400> 39

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
180 185 190

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

195 200 205

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

<210> 40
<211> 924
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<220><223> scFv_PDL1-IFN_R01_C08_gBlock
<400> 40

gcgaattaat acgactcact atagggctta agtataagga gaataatata tgtctacttc 60

aacagaacaa aagttaatta gtgaagaaga tttacaggtc cagttggttc agtcaggcgc 120
agaagtcaaa aagccgggag cgagtgtcaa agtatcttgt aaagcgagcg gtggtacttt 180
tagtagttat gcgatttcct gggttcgcca agccccggga cagggtctgg aatggatggg 240
tattattgac ccttccgtga cttacacccg ctacgctcag aaattccagg gacgtgttac 300
catgacccgc gataccagca ccagtaccgt ttacatggaa ctttcctccc tgagatcgga 360
agacacggcc gtgtattatt gcgctcgctc actctttccg accatcttcg gcgttgaagt 420
cgccttcgac atctggggcc agggcacgct ggttacggta agttccgcaa gtggcggtgg 480

tggtagtggt ggaggtggat caggaggagg tggttctcac gcatcagaca ttcaaatgac 540
acagagtcca tcatcccttt ctgcctccgt gggtgaccgg gtgacgataa cctgccaagc 600
tagccaagac attagcaact atctgaactg gtaccagcaa aagcctggga aagctccgaa 660
actattgatt tacggtgcgt cgactctcca gagtggggta cctagtcgtt tttccggttc 720
agggtcgggt acagatttta cccttactat ttcctctctg cagccagaag actttgctac 780
ttattactgc caacagactt attcgactcc gattacgttt ggccagggaa ccaaagtcga 840
aatcaaaggc aagccgatcc cgaaccctct gctgggatta gacagcacgt aactagcata 900

acccctctct aaacggaggg gttt 924

<210> 41

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF2719 (H_I39V_S58P_Q69H_K70Q)

<400> 41

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe
20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe
35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
50 55 60

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

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu
100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe
115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
130 135 140

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr
145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
180 185 190

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

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

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

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

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
420 425 430
Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser

435 440 445

Thr

<210> 42

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> PDL1-IFN_uIFN_2D10scFv_KiH_PDL1-IFN_1A05_H_N36G_Pep1

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Thr Asp Leu Leu Ser Leu Glu Leu Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys

245 250 255

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro

260 265 270

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser

275 280 285

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

290 295 300

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu

340 345 350

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg

355 360 365

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val

370 375 380

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

385 390 395 400

Cys Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr

405 410 415

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
420 425 430

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
435 440 445

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
450 455 460

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
465 470 475 480

Lys

<210> 43

<211> 633

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> PDL1-IFN_uIFN_2D10scFv_KiH_PDL1-IFN_1A05_H_N36G_Pep2

<400> 43

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn
100 105 110

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

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

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

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

Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly
340 345 350
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser

355 360 365

Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr

370 375 380

Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile

385 390 395 400

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro

405 410 415

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

420 425 430

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val

435 440 445

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe

450 455 460

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu

465 470 475 480

Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His

485 490 495

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys

500 505 510

Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser

515 520 525

Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met

530 535 540

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro

545 550 555 560

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn

565 570 575

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met

580 585 590

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser

595 600 605

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr
610 615 620

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
625 630

<210> 44

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> PDL1-IFN_uIFN_2D10scFv_KiH_PDL1-IFN_1A05_H_N36G_Pep3

<400> 44

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 45
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> uIFN_IgG_KH_PDL1-IFN_R01_C08_28S_N40A_G56K_T66S_Q68E_Pep1
<400> 45
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly
130 135 140

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

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

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

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

370 375 380

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
385 390 395 400

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

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
420 425 430

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
435 440 445

Ser Arg Thr Pro Gly Lys
450

<210> 46

<211> 639

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> uIFN_IgG_KH_PDL1-IFN_R01_C08_28S_N40A_G56K_T66S_Q68E_Pep2

<400> 46

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

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

100 105 110

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

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

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

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

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
355 360 365

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

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
450 455 460
Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
465 470 475 480
Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
485 490 495

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
500 505 510
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
515 520 525
Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu Pro
530 535 540
Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys Met
545 550 555 560

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
565 570 575
Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
580 585 590
Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn

595 600 605

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu

610 615 620

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630 635

<210> 47

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> uIFN_IgG_KH_PDL1-IFN_R01_C08_28S_N40A_G56K_T66S_Q68E_Pep3

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 48

<211> 766

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> ExemplarySeq_C_Pep1

<400> 48

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Val Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg

145 150 155 160

Leu Arg Arg Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

290 295 300

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

420 425 430

Val Glu Ile Lys Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala

435 440 445

Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu

450 455 460

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly

465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp

485 490 495

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro

500 505 510

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys

515 520 525

Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro

530 535 540

Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

545 550 555 560

Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro

565 570 575

Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val

580 585 590

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr

595 600 605

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

610 615 620

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Cys Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Ser Cys Ala Val

675 680 685

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

690 695 700

Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp

705 710 715 720

Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp

725 730 735

Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His

740 745 750

Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

755 760 765

<210> 49

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> ExemplarySeq_C_Pep2

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr

180 185 190

Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu

245 250 255

Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro

260 265 270

Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu

340 345 350

Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys

355 360 365

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

370 375 380

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys

405 410 415

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly

420 425 430

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 50

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> ExemplarySeq_C_Pep3

<400>

50

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

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

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

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210
<210> 51
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> PD1-IL2_6C12_N36T_Sym_L_Long_Pep1

<400> 51

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

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

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe
355 360 365

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380

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

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440

<210> 52

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> PD1-IL2_6C12_N36T_Sym_L_Long_Pep2

<400> 52

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val
130 135 140

Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
165 170 175

Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly
180 185 190

Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
195 200 205

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

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

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

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
385 390 395 400
Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
405

<210> 53
<211> 596
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> PD1-IL2_6C12_N36T_D68E_Sym_H_Short_Pep1

<400> 53

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
165 170 175

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly
195 200 205

Gly Gly Thr Val Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr
210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp

245 250 255

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

260 265 270

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His

340 345 350

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro

355 360 365

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala

370 375 380

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser

450 455 460

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro

465 470 475 480

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
485 490 495
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
500 505 510
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
530 535 540
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg
545 550 555 560
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
565 570 575
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
580 585 590

Thr Pro Gly Lys
595

<210> 54
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> PD1-IL2_6C12_N36T_D68E_Sym_H_Short_Pep2
<400> 54
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 55
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF002718
<400> 55
Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
1 5 10 15
Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe
20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe
35 40 45
Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
50 55 60

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

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

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

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
260 265 270
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

275 280 285

Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro

435 440 445

Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

450 455

<210> 56

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> anti-Her2-IFNa

<400> 56

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser

1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe

20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe

35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met

50 55 60

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala

65 70 75 80

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln

85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu

100 105 110

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

115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala

130 135 140

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr

145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

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

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

420 425 430
Lys Val Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
435 440 445
Asp Ser Thr
450

<210> 57
<211> 639
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> C08 IFNa heavy chain

<400> 57

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
180 185 190

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
195 200 205

Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln
210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

290 295 300

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

305 310 315 320

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys

325 330 335

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser

340 345 350

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

355 360 365

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp

370 375 380

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

385 390 395 400

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys

405 410 415

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

420 425 430

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp

450 455 460

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln

465 470 475 480

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
485 490 495
Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
500 505 510
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
515 520 525

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
530 535 540
Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
545 550 555 560
Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
565 570 575
Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
580 585 590

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
595 600 605
Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
610 615 620
His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
625 630 635

<210> 58
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> C08 IFNa light chain
<400> 58
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 59
<211> 639
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> B09 IFNa heavy chain
<400> 59

```
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1               5                  10                  15

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

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

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

Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln
    210                 215                 220
Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Val Asn Pro Asn Ser
225                 230                 235                 240
Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr
```

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

290 295 300

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

305 310 315 320

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys

325 330 335

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser

340 345 350

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

355 360 365

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp

370 375 380

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

385 390 395 400

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys

405 410 415

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

420 425 430

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp

450 455 460

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln

465 470 475 480

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

485 490 495

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
500 505 510
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
515 520 525

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
530 535 540
Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
545 550 555 560
Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
565 570 575
Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
580 585 590

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
595 600 605
Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
610 615 620
His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
625 630 635
<210> 60
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<220><223> B09 IFNa light chain
<400> 60
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

50 55 60

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

115 120 125

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

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 61
<211> 639
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> anti-PD-L1-IFNa heavy chain
<400> 61
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln

210 215 220

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser

225 230 235 240

Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

290 295 300

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

305 310 315 320

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys

325 330 335

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser

340 345 350

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

355 360 365

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp

370 375 380

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

385 390 395 400

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys

405 410 415

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

420 425 430

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp

450 455 460

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln

465 470 475 480

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

485 490 495

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys

500 505 510

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile

515 520 525

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

530 535 540

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn

595 600 605

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu

610 615 620

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630 635

<210> 62

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> anti-PD-L1-IFNa light chain

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 63

<211> 635

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> anti-HER2-IFNa heavy chain

<400> 63

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

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

275 280 285

Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

325 330 335

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

340 345 350

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

355 360 365

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

370 375 380

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

385 390 395 400

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

405 410 415

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

420 425 430

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

435 440 445

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

450 455 460

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

465 470 475 480

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

485 490 495

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

500 505 510

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

515 520 525

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

530 535 540

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe

545 550 555 560

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

565 570 575

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

580 585 590

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

595 600 605

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

610 615 620

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630 635

<210> 64

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> anti-HER2-IFNa light chain

<400> 64

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 Val Asn Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 65

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> Anti-HER2 heavy chain

<400> 65

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

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

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

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

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

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
275 280 285

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
290 295 300

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320

Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
355 360 365

Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380

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

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

Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 66

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> Anti-HER2 light chain

<400> 66

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

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

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val
130 135 140
Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
145 150 155 160
Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
165 170 175
Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

325 330 335

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val

340 345 350

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

355 360 365

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser

370 375 380

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

385 390 395 400

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

405

<210> 67

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> 2_A08 heavy chain

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val

180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val

195 200 205

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg

210 215 220

Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp

245 250 255

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

260 265 270

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

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

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

<210> 68
<211> 407
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> 2_A08 light chain
<400> 68

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

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

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

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

Ile Tyr Asp Val Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

325 330 335

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val

340 345 350

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

355 360 365

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser

370 375 380

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

385 390 395 400

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

405

<210> 69

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> 2_A11 heavy chain

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

260 265 270

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

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

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

<210> 70

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> 2_A11 light chain

<400> 70

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

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

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val
130 135 140
Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
145 150 155 160
Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
165 170 175
Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly

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

245 250 255
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

260 265 270

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

275 280 285

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

325 330 335

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val

340 345 350

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

355 360 365

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser

370 375 380

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

385 390 395 400

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

405

<210> 71

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> 2_B05 heavy chain

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

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

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
        275                 280                 285
```

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

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

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

<210> 72
<211> 407
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> 2_B05 light chain

<400> 72
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

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

Ile Ser Thr Leu Thr Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val
130 135 140
Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
145 150 155 160
Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
165 170 175
Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly
180 185 190

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
260 265 270
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Thr Met Pro

275 280 285

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

325 330 335

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val

340 345 350

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

355 360 365

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser

370 375 380

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

385 390 395 400

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

405

<210> 73

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> 2_B07 heavy chain

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

260 265 270

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

275 280 285

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

290 295 300

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

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

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

<210> 74
<211> 407
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> 2_B07 light chain
<400> 74
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val

130 135 140

Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro

145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly

165 170 175

Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Asp Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

325 330 335

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val

340 345 350

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

355 360 365

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser

370 375 380

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

385 390 395 400

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

405

<210> 75

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> 7_A04 heavy chain

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

260 265 270

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

275 280 285

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

290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
340 345 350

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

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440

<210> 76
<211> 407
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> 7_A04 light chain
<400> 76
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

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

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val
130 135 140

Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro
145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly
165 170 175

Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly
180 185 190

Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
195 200 205

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
210 215 220

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
225 230 235 240

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
245 250 255

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
260 265 270

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro
275 280 285

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala
290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

325 330 335

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val

340 345 350

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

355 360 365

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser

370 375 380

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

385 390 395 400

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

405

<210> 77

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> PD1-IL2_L_7A05scFv_PD1-R07-A05_Pep1

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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

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

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
340 345 350

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

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440

<210> 78
<211> 485
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> PD1-IL2_L_7A05scFv_PD1-R07-A05_Pep2
<400> 78
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

Ala Ser Gly Trp Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

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

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

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

Ser Val Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Gly Ser Ser Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
225 230 235 240

Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile
260 265 270

Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
290 295 300

Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln
325 330 335

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

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

Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His
465 470 475 480
His His His His His
485

<210> 79
<211> 367
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> PD1-IL2_L_7A05scFv_PD1-R07-A05_Pep3
<400> 79
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

180 185 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg

245 250 255

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

260 265 270

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe

275 280 285

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys

325 330 335

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys

340 345 350

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

355 360 365

<210> 80

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003229_Pep1

<400> 80

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr Tyr Val His Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Thr Val Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp

245 250 255

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

260 265 270

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His

340 345 350

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro

355 360 365

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala

370 375 380

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser

450 455 460

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val

515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

530 535 540

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

545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg
580 585 590

Thr Pro Gly Lys
595

<210> 81

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003230_Pep1

<400> 81

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
165 170 175

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

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

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

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala
370 375 380
Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
385 390 395 400
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

405 410 415

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

420 425 430

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser

450 455 460

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val

515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

530 535 540

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

545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 82

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003232_Pep1

<400> 82

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg His Tyr Val His Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly

195 200 205

Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp
245 250 255
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro

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

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

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

450 455 460
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro
465 470 475 480
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln

485 490 495

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

500 505 510

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val

515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

530 535 540

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

545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 83

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003250_Pep1

<400> 83

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr Tyr Val His Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Thr Val Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp

245 250 255

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

260 265 270

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
325 330 335
Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His
340 345 350

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

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
420 425 430
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
435 440 445
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
450 455 460
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro
465 470 475 480

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
485 490 495
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
500 505 510
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
515 520 525
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
530 535 540

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg
545 550 555 560
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 84

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003251_Pep1

<400> 84

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Thr Val Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp

245 250 255

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

260 265 270

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His

340 345 350

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro

355 360 365

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala

370 375 380

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu

385 390 395 400

Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
405 410 415
Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
420 425 430
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

435 440 445
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
450 455 460
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro
465 470 475 480
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
485 490 495
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val

500 505 510
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
515 520 525
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
530 535 540
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg
545 550 555 560
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg
580 585 590
Thr Pro Gly Lys
595

<210> 85
<211> 596
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF003253_Pep1

<400> 85

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                  10                  15

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

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

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

Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr
    210                 215                 220
Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
```

225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp

245 250 255

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

260 265 270

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His

340 345 350

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro

355 360 365

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala

370 375 380

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser

450 455 460

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro

465 470 475 480

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
485 490 495
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
500 505 510
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
530 535 540
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg
545 550 555 560
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
565 570 575
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg
580 585 590

Thr Pro Gly Lys
595

<210> 86
<211> 639
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF003103_Pep1
<400> 86
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45
Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

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

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

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

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

290 295 300
Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

305 310 315 320

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys

325 330 335

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser

340 345 350

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

355 360 365

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp

370 375 380

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

385 390 395 400

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys

405 410 415

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

420 425 430

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp

450 455 460

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln

465 470 475 480

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

485 490 495

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys

500 505 510

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile

515 520 525

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu Pro

530 535 540

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys Met

545 550 555 560

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
565 570 575
Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
580 585 590
Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
595 600 605
Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu

610 615 620
His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
625 630 635
<210> 87
<211> 633
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF003104_Pep1
<400> 87
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

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

85 90 95
Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn
100 105 110

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

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

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

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

340 345 350
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser

355 360 365

Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr

370 375 380

Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile

385 390 395 400

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro

405 410 415

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

420 425 430

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val

435 440 445

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe

450 455 460

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu

465 470 475 480

Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His

485 490 495

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys

500 505 510

Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser

515 520 525

Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met

530 535 540

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro

545 550 555 560

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn

565 570 575

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met

580 585 590

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser

595 600 605

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr
610 615 620

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
625 630

<210> 88

<211> 633

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003105_Pep1

<400> 88

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn
100 105 110

Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Val Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg
145 150 155 160

Leu Arg Arg Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
180 185 190
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

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

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

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

385 390 395 400
Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro

405 410 415

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

420 425 430

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val

435 440 445

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe

450 455 460

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu

465 470 475 480

Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His

485 490 495

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys

500 505 510

Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser

515 520 525

Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met

530 535 540

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro

545 550 555 560

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn

565 570 575

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met

580 585 590

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser

595 600 605

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr

610 615 620

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630

<210> 89

<211> 633

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003106_Pep1

<400> 89

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn
100 105 110

Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Val Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg
145 150 155 160

Leu Arg Arg Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
180 185 190

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
195 200 205

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
210 215 220
Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asp Ser Asn Ser
225 230 235 240
Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Gln Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

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

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

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

435 440 445
Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe

450 455 460

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu

465 470 475 480

Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His

485 490 495

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys

500 505 510

Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser

515 520 525

Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met

530 535 540

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro

545 550 555 560

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn

565 570 575

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met

580 585 590

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser

595 600 605

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr

610 615 620

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630

<210> 90

<211> 639

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003217_Pep1

<400> 90

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Val Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg

145 150 155 160

Leu Arg Arg Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

245 250 255

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

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

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

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
450 455 460
Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
465 470 475 480
Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
485 490 495

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys

500 505 510

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile

515 520 525

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu Pro

530 535 540

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys Met

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn

595 600 605

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu

610 615 620

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630 635

<210> 91

<211> 633

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003218_Pep1

<400> 91

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn
100 105 110

Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Val Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg
145 150 155 160

Leu Arg Arg Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
180 185 190

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
195 200 205

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
210 215 220

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asp Ser Asn Ser
225 230 235 240

Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr
245 250 255

Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
260 265 270

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly
275 280 285

Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
290 295 300

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

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

Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
420 425 430
Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val
435 440 445
Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe
450 455 460
Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
465 470 475 480

Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His
485 490 495
Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
500 505 510
Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser
515 520 525
Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met
530 535 540

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro

545 550 555 560

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn

565 570 575

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met

580 585 590

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser

595 600 605

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr

610 615 620

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630

<210> 92

<211> 633

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003219_Pep1

<400> 92

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Val Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg

145 150 155 160

Leu Arg Arg Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln

210 215 220

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asp Ser Asn Ser

225 230 235 240

Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly

340 345 350

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

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

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
465 470 475 480
Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His
485 490 495
Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
500 505 510
Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser
515 520 525

Val Arg Ala Pro Gln Val Cys Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met
530 535 540
Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro
545 550 555 560
Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn
565 570 575
Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met
580 585 590

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser

595 600 605

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr

610 615 620

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630

<210> 93

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002618_Pep1

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val

180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val

195 200 205

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg

210 215 220

Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile

370 375 380

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn

385 390 395 400

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

Ser Arg Thr Pro Gly Lys
450

<210> 94
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF002639_Pep1
<400> 94
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asp Ser Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Gln Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

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

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

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

355 360 365
Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn

370 375 380

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys

405 410 415

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly

420 425 430

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 95

<211> 679

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002645_Pep1

<400> 95

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro

180 185 190

Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly

195 200 205

Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr

355 360 365

Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
370 375 380
Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
385 390 395 400

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

Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys
465 470 475 480
Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val
485 490 495
Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn
500 505 510
Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr
515 520 525

Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp
530 535 540
Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu
545 550 555 560
Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg
565 570 575
Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys
580 585 590

Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp
595 600 605
Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys

610 615 620

Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser

625 630 635 640

Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser

645 650 655

Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser

660 665 670

Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

675

<210> 96

<211> 673

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002666_Pep1

<400> 96

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro

180 185 190

Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly

195 200 205

Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Cys Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

325 330 335

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr

340 345 350

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu

355 360 365

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

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

465 470 475 480
Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
485 490 495
Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
500 505 510
Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
515 520 525
Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu

530 535 540
Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg
545 550 555 560
Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
565 570 575
Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
580 585 590
Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr

595 600 605
Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu

610 615 620

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys

625 630 635 640

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu

645 650 655

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly

660 665 670

Lys

<210> 97

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003229_Pep2

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

260 265 270

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

275 280 285

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

290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

325 330 335

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

340 345 350

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe

355 360 365

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

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
435 440 445
Gly Ser His His His His His His
450 455

<210> 98
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF003230_Pep2
<400> 98

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

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

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

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

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

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

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys

340 345 350

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe

355 360 365

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

405 410 415

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

420 425 430

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

435 440 445

Gly Ser His His His His His His

450 455

<210> 99

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003232_Pep2

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

260 265 270

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

275 280 285

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

290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350

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

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
435 440 445
Gly Ser His His His His His His
450 455

<210> 100
<211> 485
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF003250_Pep2
<400> 100

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

```
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Asn Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile
            260                 265                 270
Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285
Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
```

290 295 300

Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln
325 330 335

Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp
340 345 350

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

Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr
370 375 380

Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu
385 390 395 400

Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr
405 410 415

Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr
435 440 445

Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys
450 455 460

Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His
465 470 475 480

His His His His His
485

<210> 101

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003251_Pep2

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Gly Trp Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

```
Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala
                245                 250                 255
Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile

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

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

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

    450                 455                 460
Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His
465                 470                 475                 480
His His His His His
```

485

<210> 102

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003253_Pep2

<400> 102

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Gly Trp Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

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

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

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

Ser Val Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala

245 250 255

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

260 265 270

Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val

275 280 285

Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val

290 295 300

Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp

305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln

325 330 335

Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp

340 345 350

Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val

355 360 365

Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr

370 375 380

Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu

385 390 395 400

Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr

405 410 415

Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr

420 425 430

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

Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His
465 470 475 480
His His His His His
485

<210> 103
<211> 460
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF003103_Pep2
<400> 103
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val

180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val

195 200 205

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg

210 215 220

Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gln Val Thr Leu Ser Cys Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile

370 375 380

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe

435 440 445

Ser Arg Thr Pro Gly Lys His His His His His His

450 455 460

<210> 104

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003104_Pep2

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr

180 185 190

Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu

245 250 255

Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro

260 265 270

Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr

325 330 335

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

340 345 350

Pro Pro Cys Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Ser Cys
355 360 365

Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn

370 375 380

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

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

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
420 425 430

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440 445

His His His His His His

450

<210> 105

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF003105_Pep2

<400> 105

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn

370 375 380

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys

405 410 415

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly

420 425 430

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440 445

His His His His His His

450

<210> 106

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003106_Pep2

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asp Ser Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Gln Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr

180 185 190

Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu

245 250 255

Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro

260 265 270

Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr

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

385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys
405 410 415
Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
420 425 430
Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445
His His His His His His
450

<210> 107
<211> 481
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF003217_Pep2
<400> 107
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Asn
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Thr Asp Leu Leu Ser Leu Glu Leu Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys

245 250 255

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro

260 265 270

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser

275 280 285

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

290 295 300

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu

340 345 350

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg

355 360 365

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val

370 375 380

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

385 390 395 400

Cys Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr

405 410 415

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu

420 425 430

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys

435 440 445

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu

450 455 460

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly

465 470 475 480

Lys

<210> 108

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003218_Pep2

<400> 108

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

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

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

Gly Trp Val Ser Pro Asp Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Thr Asp Leu Leu Ser Leu Glu Leu Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala
180 185 190

Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

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

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
245 250 255

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro
260 265 270

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
275 280 285

Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
290 295 300

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
305 310 315 320

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
325 330 335

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
340 345 350

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg
355 360 365

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
370 375 380

Leu Pro Pro Cys Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Ser
385 390 395 400

Cys Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
405 410 415

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
420 425 430

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
435 440 445

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
450 455 460

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly

465 470 475 480

Lys

<210> 109

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003219_Pep2

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Thr Asp Leu Leu Ser Leu Glu Leu Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys

245 250 255

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro

260 265 270

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser

275 280 285

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

290 295 300

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu

340 345 350

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg

355 360 365

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val

370 375 380

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

385 390 395 400

Cys Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr

405 410 415

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
420 425 430
Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys

435 440 445
Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
450 455 460
Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
465 470 475 480
Lys

<210> 110
<211> 399
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF002618_Pep2

<400> 110
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45
Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

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

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

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

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

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

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
325 330 335
Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
340 345 350
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys

355 360 365

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys

370 375 380

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

385 390 395

<210> 111

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002639_Pep2

<400> 111

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

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

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

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

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

<210> 112

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF002645_Pep2

<400> 112

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 113

<400> 113

000

<210> 114

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003229_Pep3

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Asp Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 115
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF003230_Pep3
<400> 115
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Gly
20 25 30

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

85 90 95

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

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

<210> 116
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF003232_Pep3
<400> 116
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210
<210> 117
<400> 117
000
<210> 118
<400> 118
000
<210> 119
<400> 119
000
<210> 120
<400> 120

000

<210> 121

<400> 121

000

<210> 122

<400> 122

000

<210> 123

<400

> 123

000

<210> 124

<400> 124

000

<210> 125

<400> 125

000

<210> 126

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF003219_Pep3

<400> 126

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

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

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 127

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AB001718_HV

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Ser

<210> 128
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AB001744_HV
<400> 128
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 129

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AB002022_HV

<400> 129

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

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

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 130

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AB001609_HV

<400> 130

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp
100 105 110

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

<210> 131

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AB001843_HV

<400> 131

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

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

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

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

<210> 132
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AB001866_HV
<400> 132
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Gly Tyr Ala His Gln Phe
50 55 60

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

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

<210> 133
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AB001875_HV

<400> 133
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 134
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AB001909_HV
<400> 134
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 135
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AB001718_LV
<400> 135
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AB001744_LV
<400> 136
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Gly
20 25 30

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

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

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AB002022_LV

<400> 137

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Trp
20 25 30

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 138

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AB001609_LV

<400> 138

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg

20 25 30

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

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

<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AB001638_LV
<400> 139
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

<210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AB001843_LV

<400> 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

<210> 141

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AB001909_LV

<400> 141

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001718_HV_cdr1

<400> 142

Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr Tyr Val His

1 5 10

<210> 143

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001744_HV_cdr1

<400> 143

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile His

1 5 10

<210> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB002022_HV_cdr1

<400> 144

Gly Asp Thr Phe Thr Arg His Tyr Val His

1 5 10

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001609_HV_cdr1

<400> 145

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 146

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001843_HV_cdr1

<400> 146

Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Tyr Tyr Ile His

1 5 10

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001866_HV_cdr1

<400> 147

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Val His

1 5 10

<210> 148

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001718_HV_cdr2

<400> 148

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

1 5 10 15

Gly

<210> 149

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB002022_HV_cdr2

<400> 149

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

1 5 10 15

Gly

<210> 150

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001609_HV_cdr2

<400> 150

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

1 5 10 15

Gly

<210> 151

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001843_HV_cdr2

<400> 151

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

1 5 10 15

Gly

<210> 152

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001866_HV_cdr2

<400> 152

Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Gly Tyr Ala His Gln Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> AB001875_HV_cdr2

<400> 153

Trp Met Asp Ser Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Gln Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 154

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> AB001718_HV_cdr3

<400> 154

Ala Ala Gly Leu Phe Ile
1 5

<210> 155

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> AB001609_HV_cdr3

<400> 155

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

<210> 156

<211>

11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001843_HV_cdr3

<400> 156

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 157

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001718_LV_cdr1

<400> 157

Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Ser Gly Leu Ala

1 5 10

<210> 158

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001744_LV_cdr1

<400> 158

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Gly Leu Ala

1 5 10

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB002022_LV_cdr1

<400> 159

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001609_LV_cdr1

<400> 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001638_LV_cdr1

<400> 161

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001843_LV_cdr1

<400> 162

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001718_LV_cdr2

<400> 163

Lys Ala Ser Ser Leu Asp Asn

1 5

<210> 164

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB002022_LV_cdr2

<400> 164

Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 165

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001609_LV_cdr2

<400> 165

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001843_LV_cdr2

<400> 166

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 167

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001909_LV_cdr2

<400> 167

Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001718_LV_cdr3

<400> 168

Gln Gln Tyr Glu Arg Leu Pro Leu

1 5

<210> 169

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001744_LV_cdr3

<400> 169

Gln Gln Tyr Asn Arg Ala Pro Leu

1 5

<210> 170

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB002022_LV_cdr3

<400> 170

Gln Gln Tyr Glu Ser Phe Pro Val

1 5

<210> 171

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> AB001609_LV_cdr3

<400> 171

Gln Gln Ser Asn Ser Thr Pro Phe

1 5

<210> 172

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<

220><223> AB001638_LV_cdr3

<400> 172

Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile

1 5

<210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> AB001843_LV_cdr3

<400> 173

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

1 5

<210> 174

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4379_pep1

<400> 174

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

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

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

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

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

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

325 330 335

Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His

340 345 350

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro

355 360 365

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala

370 375 380

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser

450 455 460

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val

515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

530 535 540

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg

545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 175

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF4379_pep2

<400> 175

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

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

<210> 176
<211> 603
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF4377_pep1
<400> 176
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

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

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

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

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

370 375 380

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
385 390 395 400

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
405 410 415

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
420 425 430

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
435 440 445

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

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
465 470 475 480

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
485 490 495

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
500 505 510

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe
515 520 525

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
530 535 540

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr
545 550 555 560

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
565 570 575

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
580 585 590

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
595 600

<210> 177

<211> 600

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4378_pep1

<400> 177

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser
195 200 205

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

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

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

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

Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln

450 455 460

Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp

465 470 475 480

Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val

485 490 495

Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr

500 505 510

Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu

515 520 525

Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr

530 535 540

Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr

545 550 555 560

Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr

565 570 575

Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys

580 585 590

Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

595 600

<210> 178

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4378_pep2

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 179

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF4376_pep1

<400> 179

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys

165 170 175

Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser Gly Met His Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly

195 200 205

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

210 215 220

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

225 230 235 240

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp

245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
260 265 270
Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser
275 280 285
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

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

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

420 425 430
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
435 440 445
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
450 455 460
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro
465 470 475 480
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln

485 490 495
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val

500 505 510

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val

515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

530 535 540

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg

545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 180

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<

220><223> AF4376_pep2

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 181

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4386_pep1

<400> 181

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser

145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

165 170 175

Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Val His Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly

195 200 205

Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

210 215 220

Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg

225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp

245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro

260 265 270

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser

275 280 285

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

290 295 300

Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
305 310 315 320
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
325 330 335
Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His

340 345 350
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro
355 360 365
Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala
370 375 380
Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
385 390 395 400
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

405 410 415
Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
420 425 430
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
435 440 445
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
450 455 460
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro

465 470 475 480
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
485 490 495
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
500 505 510
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
515 520 525
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

530 535 540
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg

545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 182

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4386_pep2

<400> 182

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys

115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190
Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205
Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320
Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe
355 360 365

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400
Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415
Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
435 440 445
Gly Ser His His His His His His
450 455
<210> 183
<211> 596
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF4387_pep1
<400> 183
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
165 170 175
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln
180 185 190
Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Arg Ala
195 200 205

Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Leu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr
210 215 220
Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
225 230 235 240
Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ser Gly Trp Asp Val Trp
245 250 255
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
260 265 270

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser
275 280 285
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
290 295 300
Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
305 310 315 320
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
325 330 335

Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His
340 345 350
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro

355 360 365

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala

370 375 380

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu

385 390 395 400

Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

405 410 415

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu

420 425 430

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser

450 455 460

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro

465 470 475 480

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln

485 490 495

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val

500 505 510

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val

515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

530 535 540

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg

545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 184

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4387_pep2

<400> 184

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Ala Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Leu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ser Gly Trp Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205
Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240
Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile

290 295 300
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320
Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe

355 360 365
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400
Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415
Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

420 425 430
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

435 440 445

Gly Ser His His His His His His

450 455

<210> 185

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4387_pep3

<400> 185

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Val

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 186

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4389_pep1

<400> 186

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
165 170 175

Ala Ser Gly His Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly
195 200 205

Gly Tyr Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr
210 215 220

Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Leu Phe Ile Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
260 265 270

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser
275 280 285

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
290 295 300

Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
305 310 315 320

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
325 330 335

Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His
340 345 350

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro
355 360 365

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala
370 375 380

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
385 390 395 400
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
405 410 415

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
420 425 430
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
435 440 445
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
450 455 460
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro
465 470 475 480

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
485 490 495
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
500 505 510
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
515 520 525
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
530 535 540

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg
545 550 555 560
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
565 570 575
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg
580 585 590
Thr Pro Gly Lys
595

<210> 187
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF4389_pep2

<400> 187

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys

115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

260 265 270

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

275 280 285

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile

290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

325 330 335

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys

340 345 350

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe

355 360 365

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

370 375 380

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr

385 390 395 400

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

405 410 415

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

420 425 430

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

435 440 445

Gly Ser His His His His His His

450 455

<210> 188

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4389_pep3

<400> 188

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Arg Phe Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 189
<211> 596
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF4380_pep1
<400> 189

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys
165 170 175

Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser Gly Met His Trp Val Arg Gln
180 185 190
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly
195 200 205
Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220
Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
225 230 235 240

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp
245 250 255
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
260 265 270
Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser
275 280 285
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
290 295 300

Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
305 310 315 320
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
325 330 335
Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His
340 345 350
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro
355 360 365

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala
370 375 380
Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
385 390 395 400
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

405 410 415

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu

420 425 430

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser

450 455 460

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro

465 470 475 480

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln

485 490 495

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val

500 505 510

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val

515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

530 535 540

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg

545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 190

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4380_pep2

<400> 190

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys

115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

260 265 270
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320
Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe
355 360 365
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr

385 390 395 400
Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415
Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
435 440 445
Gly Ser His His His His His His
450 455

<210> 191
<211> 603
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4383_pep1

<400> 191

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn
195 200 205

Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

210 215 220

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

225 230 235 240

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly

245 250 255

Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

260 265 270

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys

275 280 285

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

290 295 300

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

305 310 315 320

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

325 330 335

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

340 345 350

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

355 360 365

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

370 375 380

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

385 390 395 400

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

405 410 415

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

420 425 430

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

435 440 445

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile

450 455 460

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
465 470 475 480
Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
485 490 495

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
500 505 510
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe
515 520 525
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
530 535 540
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr
545 550 555 560

Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
565 570 575
Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
580 585 590
Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
595 600

<210> 192
<211> 463
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF4383_pep2

<400> 192
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser
180 185 190

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
195 200 205
Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile
210 215 220
Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
245 250 255

Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
260 265 270
Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
275 280 285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg

290 295 300

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320

Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380

Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385 390 395 400

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu
405 410 415

Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His His His His
450 455 460

<210> 193

<211> 600

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF4384_pep1

<400> 193

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln
180 185 190
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser
195 200 205
Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
210 215 220

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
225 230 235 240
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala
245 250 255
Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
260 265 270

Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr
275 280 285

Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
290 295 300
Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
305 310 315 320
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
325 330 335
Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys
340 345 350

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu
355 360 365
Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala
370 375 380
Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile
385 390 395 400
Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val
405 410 415

Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
420 425 430
Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp
435 440 445
Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln
450 455 460
Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp
465 470 475 480

Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val
485 490 495
Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr
500 505 510
Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu

515 520 525

Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr

530 535 540

Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr

545 550 555 560

Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr

565 570 575

Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu

580 585 590

Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

595 600

<210> 194

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4384_pep2

<400> 194

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190
Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255
Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270
Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285
Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380
Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415
Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly
435 440 445
Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His His His His
450 455 460
<210> 195
<211> 716
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF4403_pep1
<400> 195
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe
355 360 365
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415
Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
450 455 460

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
465 470 475 480
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Val
485 490 495
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile
500 505 510
Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
515 520 525

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
530 535 540
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
545 550 555 560
Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

565 570 575

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

580 585 590

His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

595 600 605

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

610 615 620

Gly Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

625 630 635 640

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg

645 650 655

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

660 665 670

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser

675 680 685

Phe Pro Val Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly

690 695 700

Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His His His His

705 710 715

<210> 196

<

211> 716

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF4404_pep1

<400> 196

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125
Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190
Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205
Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320
Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe
355 360 365

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400
Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415
Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
450 455 460
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
465 470 475 480
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met
485 490 495

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile
500 505 510
Ile Asn Pro Arg Ala Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Leu Lys Phe Gln Gly
515 520 525
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu

530 535 540

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ser
545 550 555 560

Gly Trp Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
565 570 575

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
595 600 605

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
610 615 620

Ser Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
625 630 635 640

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg
645 650 655

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
660 665 670

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser
675 680 685

Phe Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
690 695 700

Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His His His His
705 710 715

<210> 197

<211> 723

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4395_pep1

<400> 197

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125
Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser
180 185 190
Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
195 200 205

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile
210 215 220
Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
245 250 255

Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
260 265 270

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
275 280 285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
290 295 300
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380
Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385 390 395 400

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu
405 410 415
Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
465 470 475 480
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp
485 490 495
Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

500 505 510

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Ala Ser

515 520 525

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

530 535 540

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

545 550 555 560

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr

565 570 575

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

580 585 590

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

595 600 605

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

610 615 620

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

625 630 635 640

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Leu

645 650 655

Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

660 665 670

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr

675 680 685

Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Val Thr Phe Gly Pro Gly Thr

690 695 700

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His

705 710 715 720

His His His

<210> 198

<211> 723

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4396_pep1

<400> 198

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser
180 185 190

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
195 200 205

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile

210 215 220

Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile

245 250 255

Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp

260 265 270

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His

275 280 285

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg

290 295 300

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys

305 310 315 320

Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp

370 375 380

Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val

385 390 395 400

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu

405 410 415

Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His

420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro

435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

465 470 475 480

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

485 490 495

Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

500 505 510

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Arg Ala Gly Tyr Thr Ser

515 520 525

Tyr Ala Leu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

530 535 540

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

545 550 555 560

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ser Gly Trp Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

565 570 575

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

580 585 590

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

595 600 605

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

610 615 620

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

625 630 635 640

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu

645 650 655

Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

660 665 670

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr

675 680 685

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr

690 695 700

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His
705 710 715 720
His His His

<210> 199
<211> 590
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223
> AF4400_pep1
<400> 199
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175
Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205
Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe
355 360 365
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400
Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

405 410 415

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

420 425 430

Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

450 455 460

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

465 470 475 480

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met

485 490 495

Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

500 505 510

Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

515 520 525

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

530 535 540

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

545 550 555 560

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

565 570 575

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

580 585 590

<210> 200

<211> 723

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF4400_pep2

<400> 200

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys

115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320
Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe
355 360 365
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400
Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
450 455 460
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile
485 490 495
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg

500 505 510

Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg

545 550 555 560

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

565 570 575

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

580 585 590

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

595 600 605

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

610 615 620

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln

625 630 635 640

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu

645 650 655

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp

660 665 670

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr

675 680 685

Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr

690 695 700

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His

705 710 715 720

His His His

<210> 201

<211> 720

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF4401_pep1

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

305 310 315 320
Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe
355 360 365
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

370 375 380
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400
Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415
Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

450 455 460

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu

465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu

485 490 495

Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala

500 505 510

Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg

515 520 525

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met

530 535 540

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp

545 550 555 560

Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

565 570 575

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

580 585 590

Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

595 600 605

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala

610 615 620

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

625 630 635 640

Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly

645 650 655

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

660 665 670

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln

675 680 685

Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu

690 695 700

Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His His His His
705 710 715 720

<210> 202

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4392_pep1

<400> 202

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser
180 185 190
Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
195 200 205
Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile

210 215 220
Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
245 250 255
Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
260 265 270
Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His

275 280 285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
290 295 300
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
355 360 365
Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380
Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu

405 410 415
Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His

420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro

435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

465 470 475 480

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

485 490 495

Asn Pro Lys Leu Thr Asp Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys

500 505 510

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

515 520 525

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

530 535 540

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

545 550 555 560

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

565 570 575

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

580 585 590

Ile Ser Thr Leu Thr

595

<210

> 203

<211> 730

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF4392_pep2

<400> 203

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser

180 185 190

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala

195 200 205

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile

210 215 220

Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile

245 250 255

Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
260 265 270
Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
275 280 285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
290 295 300

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380
Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385 390 395 400
Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu
405 410 415
Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
465 470 475 480
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
485 490 495

Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

500 505 510

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg

515 520 525

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser

530 535 540

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

545 550 555 560

Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met

565 570 575

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly

580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala

595 600 605

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

610 615 620

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr

625 630 635 640

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

645 650 655

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

660 665 670

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

675 680 685

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro

690 695 700

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser

705 710 715 720

Gly Gly Gly Ser His His His His His His

725 730

<210> 204

<211> 727

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4393_pep1

<400> 204

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser
180 185 190

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
195 200 205

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile
210 215 220
Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
245 250 255

Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
260 265 270
Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
275 280 285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
290 295 300
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320

Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380

Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385 390 395 400
Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu
405 410 415
Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
465 470 475 480

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
485 490 495

Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
500 505 510

Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser
515 520 525

Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
530 535 540

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
545 550 555 560

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
580 585 590

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile
595 600 605

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
610 615 620

Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly
625 630 635 640

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser
645 650 655

Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
660 665 670

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
675 680 685

Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe
690 695 700

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
705 710 715 720
Ser His His His His His His
725

<210> 205
<211> 596
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF003247_pep1
<400> 205

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Gly Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
165 170 175
Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg His Tyr Val His Trp Val Arg Gln
180 185 190
Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly
195 200 205
Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

210 215 220
Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
225 230 235 240
Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp
245 250 255
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro
260 265 270
Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser

275 280 285
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
290 295 300
Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
305 310 315 320
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
325 330 335
Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His

340 345 350
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro
355 360 365
Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala
370 375 380
Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
385 390 395 400
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

405 410 415

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu

420 425 430

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser

450 455 460

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro

465 470 475 480

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln

485 490 495

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val

500 505 510

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val

515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu

530 535 540

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg

545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val

565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 206

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003247_pep2

<400> 206

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Phe Pro Val
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 207

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003243_pep1

<400> 207

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Gly Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

165 170 175

Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn

195 200 205

Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220
Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
225 230 235 240
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly
245 250 255
Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

260 265 270
Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
275 280 285
Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
290 295 300
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
305 310 315 320
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

325 330 335
Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
340 345 350
Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
355 360 365
Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
370 375 380
Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

385 390 395 400
Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
405 410 415
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
420 425 430
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
435 440 445
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile

450 455 460

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

465 470 475 480

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

485 490 495

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu

500 505 510

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe

515 520 525

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

530 535 540

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr

545 550 555 560

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

565 570 575

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

580 585 590

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

595 600

<210> 208

<211> 600

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003246_pep1

<400> 208

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Gly Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

165 170 175

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser

195 200 205

Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

210 215 220

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala

225 230 235 240

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala

245 250 255

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys

260 265 270

Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr

275 280 285

Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
290 295 300
Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
305 310 315 320
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
325 330 335
Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys

340 345 350
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu
355 360 365
Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala
370 375 380
Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile
385 390 395 400
Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val

405 410 415
Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
420 425 430
Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp
435 440 445
Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln
450 455 460
Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp

465 470 475 480
Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val
485 490 495
Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr
500 505 510
Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu
515 520 525
Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr

530 535 540

Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr
545 550 555 560

Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr
565 570 575

Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys
580 585 590

Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
595 600

<210> 209

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003246_pep2

<400> 209

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 210

<211> 596

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003747_pep1

<400> 210

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Gly Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser

145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

165 170 175

Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Val His Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly

195 200 205

Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

210 215 220

Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg

225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp

245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro

260 265 270

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser

275 280 285

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

290 295 300

Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro

305 310 315 320

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val

325 330 335

Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His
340 345 350

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro
355 360 365

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala
370 375 380

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
385 390 395 400

Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
405 410 415

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
420 425 430

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
450 455 460

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro
465 470 475 480

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
485 490 495

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
500 505 510

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
515 520 525

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
530 535 540

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg
545 550 555 560

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
565 570 575

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg

580 585 590

Thr Pro Gly Lys

595

<210> 211

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003747_pep2

<400> 211

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

260 265 270

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

275 280 285

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile

290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

325 330 335

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys

340 345 350

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe

355 360 365

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

370 375 380

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr

385 390 395 400

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

405 410 415

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

420 425 430

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440

<210> 212

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003747_pep3

<400> 212

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Val

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 213
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF004205_pep1
<400> 213
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175
Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190
Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205
Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320
Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe
355 360 365
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

370 375 380

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440

<210> 214

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002725_pep1

<400> 214

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val

```
        115                 120                 125
Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser
            180                 185                 190
Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
        195                 200                 205

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile
    210                 215                 220
Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
        275                 280                 285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
        355                 360                 365
```

Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380
Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
405 410 415
Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 215
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF002725_pep2
<400> 215
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 Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210
<210> 216
<211> 280
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF000635
<400> 216
Met Ser Thr Ser Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gln
1 5 10 15

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
20 25 30
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
35 40 45
Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
50 55 60

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
65 70 75 80

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
85 90 95
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
100 105 110
Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Thr Tyr Leu
180 185 190
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
245 250 255
Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn
260 265 270

Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
275 280

<210> 217
<211> 280
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF000636

<400> 217

Met Ser Thr Ser Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gln
1 5 10 15

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
20 25 30

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Tyr
35 40 45

Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
50 55 60

Arg Ile Ser Pro Arg Ser Gly Gly Thr Lys Asn Ala Gln Asn Phe Gln
65 70 75 80

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
85 90 95

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
100 105 110

Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp
145 150 155 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gln Tyr Pro Tyr Thr

245 250 255

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn

260 265 270

Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280

<210> 218

<211> 280

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF000666

<400> 218

Met Ser Thr Ser Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gln

1 5 10 15

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser

20 25 30

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr Tyr

35 40 45

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

50 55 60

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Thr Phe Gln

65 70 75 80

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met

85 90 95

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

100 105 110

Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp

145 150 155 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp

165 170 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu

180 185 190

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

195 200 205

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Arg Thr

245 250 255

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn

260 265 270

Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280

<210> 219

<211> 280

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF000614

<400> 219

Met Ser Thr Ser Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gln

1 5 10 15

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
20 25 30
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr
35 40 45
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
50 55 60
Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
65 70 75 80

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
85 90 95
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
100 105 110
Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
180 185 190
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
245 250 255

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn
260 265 270

Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
275 280

<210> 220

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004455

<400> 220

Met Ser Thr Ser Thr Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
1 5 10 15

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
20 25 30

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
35 40 45

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
50 55 60

Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala
65 70 75 80

Pro Pro Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys
100 105 110

Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr
115 120 125

Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys
130 135 140

Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser
145 150 155 160

Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu

180 185 190

Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile

195 200 205

Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gln Val Gln Leu

225 230 235 240

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val

245 250 255

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp

260 265 270

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn

275 280 285

Pro Ser Gly Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

290 295 300

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser

305 310 315 320

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

325 330 335

Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met

370 375 380

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

385 390 395 400

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser

420 425 430

Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

435 440 445

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

450 455 460

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro

465 470 475 480

Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln

485 490 495

Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu

500 505 510

Leu Gly Leu Asp Ser Thr Asn Ala

515 520

<210> 221

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF004456

<400> 221

Met Ser Thr Ser Thr Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His

1 5 10 15

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr

20 25 30

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr

35 40 45

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro

50 55 60

Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala

65 70 75 80

Pro Pro Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95
Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys
100 105 110
Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr
115 120 125
Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys
130 135 140

Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser
145 150 155 160
Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu
180 185 190
Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile
195 200 205

Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gln Val Gln Leu
225 230 235 240
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
245 250 255
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp
260 265 270

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ser
275 280 285
Pro Arg Ser Gly Gly Thr Lys Asn Ala Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val
290 295 300
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
305 310 315 320

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ser Leu
325 330 335

Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met
370 375 380
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
385 390 395 400

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser
420 425 430
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
435 440 445
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
450 455 460

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gln Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln
485 490 495
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu
500 505 510
Leu Gly Leu Asp Ser Thr Asn Ala
515 520

<210> 222
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF004457

<400> 222

Met Ser Thr Ser Thr Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
1 5 10 15

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
20 25 30

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
35 40 45

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
50 55 60

Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala
65 70 75 80

Pro Pro Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys
100 105 110

Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr
115 120 125

Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys
130 135 140

Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser
145 150 155 160

Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu
180 185 190

Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile
195 200 205

Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gln Val Gln Leu

225 230 235 240

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val

245 250 255

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr Tyr Ile His Trp

260 265 270

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn

275 280 285

Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Thr Phe Gln Gly Arg Val

290 295 300

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser

305 310 315 320

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

325 330 335

Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met

370 375 380

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

385 390 395 400

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser

420 425 430

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

435 440 445

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

450 455 460

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln

465 470 475 480

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln
485 490 495
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu

500 505 510
Leu Gly Leu Asp Ser Thr Asn Ala
515 520
<210> 223
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF004440
<400> 223
Met Ser Thr Ser Thr Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
1 5 10 15
Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
20 25 30

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
35 40 45
Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
50 55 60
Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala
65 70 75 80
Pro Pro Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys
100 105 110
Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr
115 120 125
Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys
130 135 140

Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser
145 150 155 160

Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu
180 185 190

Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile
195 200 205

Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gln Val Gln Leu
225 230 235 240

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
245 250 255

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met His Trp
260 265 270

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn
275 280 285

Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
290 295 300

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
305 310 315 320

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu
325 330 335

Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met
370 375 380

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

385 390 395 400

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser

420 425 430

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

435 440 445

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

450 455 460

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln

485 490 495

Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu

500 505 510

Leu Gly Leu Asp Ser Thr Asn Ala

515 520

<210> 224

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF004447

<400> 224

Met Ser Thr Ser Thr Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His

1 5 10 15

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr

20 25 30

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr

35 40 45

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro

50 55 60

Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala

65 70 75 80

Pro Pro Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys

100 105 110

Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr

115 120 125

Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys

130 135 140

Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser

145 150 155 160

Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu

180 185 190

Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile

195 200 205

Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gln Val Gln Leu

225 230 235 240

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val

245 250 255

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp

260 265 270

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn

275 280 285

Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

290 295 300

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
305 310 315 320
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu

325 330 335
Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met
370 375 380
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

385 390 395 400
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
420 425 430
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
435 440 445
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

450 455 460
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln
465 470 475 480
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln
485 490 495
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu
500 505 510
Leu Gly Leu Asp Ser Thr Asn Ala
515 520

<210> 225
<211> 519
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004479

<400> 225

Met Ser Thr Ser Thr Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
1 5 10 15

Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
20 25 30

Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
35 40 45

Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
50 55 60

Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala
65 70 75 80

Pro Pro Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys
100 105 110

Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr
115 120 125

Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys
130 135 140

Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser
145 150 155 160

Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu
180 185 190

Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile
195 200 205

Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gln Val Gln Leu
225 230 235 240

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
245 250 255

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Val His Trp
260 265 270

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Gly Gly Ile Asn
275 280 285

Pro Lys Arg Gly Asp Thr Val Phe Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
290 295 300

Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
305 310 315 320

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly
325 330 335

Leu Gly Val Phe Gly Val Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
340 345 350

Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
370 375 380

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
385 390 395 400

Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp
405 410 415

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
420 425 430

Thr Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
435 440 445

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
450 455 460

Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly
465 470 475 480
Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu
485 490 495

Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro
500 505 510
Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
515

<210> 226
<211> 685
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF004591_Pep1
<400> 226
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60
Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Gly Gly
65 70 75 80
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu

85 90 95
Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
100 105 110
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
115 120 125

```
His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
    130                 135                 140
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val

145                 150                 155                 160
Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
                165                 170                 175
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
            180                 185                 190
Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
        195                 200                 205
Asn Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

    210                 215                 220
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
225                 230                 235                 240
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
                245                 250                 255
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
            260                 265                 270
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn

        275                 280                 285
Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp
    290                 295                 300
Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
305                 310                 315                 320
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe
                325                 330                 335
Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

            340                 345                 350
Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
        355                 360                 365
Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
```

370 375 380

Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser

385 390 395 400

Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu

405 410 415

Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser

420 425 430

Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val

435 440 445

Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro

450 455 460

Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile

465 470 475 480

Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile

485 490 495

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln

500 505 510

Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln

515 520 525

Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu

530 535 540

Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys

545 550 555 560

Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys

565 570 575

Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro

580 585 590

Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr

595 600 605

Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys

610 615 620

Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
625 630 635 640
Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val
645 650 655
Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn

660 665 670
His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
675 680 685
<210> 227
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF004591_Pep2
<400> 227
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly
130 135 140
Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160
Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
180 185 190
Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val
195 200 205
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg

210 215 220
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
225 230 235 240
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
245 250 255
Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn

275 280 285
Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala

340 345 350
Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile

370 375 380

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
385 390 395 400

Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
420 425 430

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
435 440 445

Ser Arg Thr Pro Gly Lys
450

<210> 228

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004591_Pep3

<400> 228

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 229

<211> 685

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF004592_Pep1

<400> 229

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Gly Gly

65 70 75 80

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu

85 90 95

Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu

100 105 110

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

115 120 125

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu

130 135 140

Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val

145 150 155 160

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn

165 170 175

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

180 185 190

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile

195 200 205

Asn Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala

225 230 235 240

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

245 250 255

Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

260 265 270

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn

275 280 285

Thr Gly Tyr Ala Gln Thr Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp

290 295 300

Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu

305 310 315 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe
325 330 335
Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

340 345 350
Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
355 360 365
Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
370 375 380
Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser
385 390 395 400
Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu

405 410 415
Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser
420 425 430
Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val
435 440 445
Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro
450 455 460
Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile

465 470 475 480
Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile
485 490 495
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln
500 505 510
Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
515 520 525
Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu

530 535 540
Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys
545 550 555 560
Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys

565 570 575

Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro

580 585 590

Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr

595 600 605

Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys

610 615 620

Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

625 630 635 640

Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val

645 650 655

Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn

660 665 670

His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

675 680 685

<210> 230

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004592_Pep2

<400> 230

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Thr Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr

115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly

130 135 140

Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val

180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val

195 200 205

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg

210 215 220

Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp

245 250 255

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn

275 280 285

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala

340 345 350
Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
370 375 380
Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
385 390 395 400
Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys

405 410 415
Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
420 425 430
Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
435 440 445
Ser Arg Thr Pro Gly Lys
450

<210> 231
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF004592_Pep3
<400> 231
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 232
<211> 677
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF004659_Pep1
<400> 232
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Gly Gly

65 70 75 80

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu

85 90 95

Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu

100 105 110

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

115 120 125

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu

130 135 140

Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val

145 150 155 160

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn

165 170 175

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

180 185 190

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile

195 200 205

Asn Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala

225 230 235 240

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

245 250 255

Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

260 265 270

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn

275 280 285

Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp

290 295 300

Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu

305 310 315 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Ile Thr Met Ile Gly Tyr

325 330 335

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala

340 345 350

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser

355 360 365

Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val

370 375 380

Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe

385 390 395 400

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr

405 410 415

Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala

420 425 430

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly

435 440 445

Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala

450 455 460

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val

465 470 475 480

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

485 490 495

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val

500 505 510

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
515 520 525
Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met

530 535 540
Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala
545 550 555 560
Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro
565 570 575
Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
580 585 590
Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr

595 600 605
Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
610 615 620
Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu
625 630 635 640
Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
645 650 655
Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser

660 665 670
Arg Thr Pro Gly Lys
675

<210> 233
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF004659_Pep2
<400> 233
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Ile Thr Met Ile Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp
165 170 175
Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro
180 185 190
Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys
195 200 205
Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro
245 250 255
Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val

260 265 270

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr

275 280 285

Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala

290 295 300

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro

340 345 350

Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly

370 375 380

Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp

405 410 415

Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His

420 425 430

Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 234

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF004659_Pep3

<400> 234

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 235
<211> 685
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF004660_Pep1

<400> 235

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Gly Gly
65 70 75 80

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
85 90 95

Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
100 105 110

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
115 120 125

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
130 135 140

Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
145 150 155 160

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
165 170 175

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
180 185 190

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
195 200 205

Asn Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala

225 230 235 240

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

245 250 255

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

260 265 270

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asp Pro Ser Met Thr Tyr

275 280 285

Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp

290 295 300

Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu

305 310 315 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe

325 330 335

Gly Leu Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

340 345 350

Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro

355 360 365

Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val

370 375 380

Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser

385 390 395 400

Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu

405 410 415

Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser

420 425 430

Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val

435 440 445

Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro

450 455 460

Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile

465 470 475 480

Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile

485 490 495

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln

500 505 510

Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln

515 520 525

Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu

530 535 540

Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys

545 550 555 560

Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys

565 570 575

Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro

580 585 590

Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr

595 600 605

Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys

610 615 620

Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

625 630 635 640

Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val

645 650 655

Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn

660 665 670

His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

675 680 685

<210> 236

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF004660_Pep2

<400> 236

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Met Thr Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Leu Glu Val Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly
130 135 140

Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val
195 200 205

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg
210 215 220

Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp

245 250 255

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn

275 280 285

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile

370 375 380

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn

385 390 395 400

Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys

420 425 430

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe

435 440 445

Ser Arg Thr Pro Gly Lys

450

<210> 237

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF004660_Pep3

<400> 237

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 238
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder
<400> 238
Cys Ala Ser Gly Gly Ser Tyr Ser Pro Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
1 5 10 15

<210> 239
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 239
Cys Ala Ser Leu Ala Ala Ala Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val Trp

<210> 240
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder
<400> 240

Cys Val Ser Ser Val Gly Ala Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gln Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val Trp

<210> 241

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 241

Cys Ala Arg Asp His Asp Tyr Leu Thr Ser Phe Gly Tyr Trp

1 5 10

<210> 242

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 242

Cys Ala Phe Ser Ser Pro Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

Trp

<210> 243

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 243

Cys Ala Arg Val Asn Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Gln Ser Leu Arg Phe

1 5 10 15

Asp Pro Trp

<210> 244

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 244

Cys Ala Thr Ile Lys Gly Leu Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val Trp

<210> 245

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 245

Cys Ala Ser Asp His Gly Trp Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp

1 5 10

<210> 246

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 246

Cys Ala Arg Asp Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 247

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 247

Cys Ala Arg Gly Ile Leu Ser Asp Tyr Gly Asp His Ala Phe Asp Tyr

1 5 10 15

Trp

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 248

Cys Ala Arg Val Asp Ser Ser Ser Ser Leu His Phe Asp Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 249

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 249

Cys Ala Arg Thr Ser Gly Tyr Asp Leu Leu Phe Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 250

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 250

Cys Ala Arg Val Gly Gly Trp Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val Trp

<210> 251

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 251

Cys Ala Arg Asp Pro Ser Tyr Ser Thr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> HC-CDR3 of IFNa binder

<400> 252

Cys Ala Arg Gly Ser Arg Ala Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 253

<211> 286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> 8b2_A09

<400> 253

Met Ser Thr Ser Thr Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
1 5 10 15
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
20 25 30
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
35 40 45
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Gly Ala Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr
50 55 60
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
65 70 75 80
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
85 90 95
Val Tyr Tyr Cys Val Ser Ser Val Gly Ala Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gln
100 105 110
Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
145 150 155 160
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile

165 170 175

Phe Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys

180 185 190

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Arg Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

210 215 220

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser

225 230 235 240

Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala

245 250 255

Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

260 265 270

Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280 285

<210> 254

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> 8b2_B10

<400> 254

Met Ser Thr Ser Thr Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val

1 5 10 15

Lys Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

20 25 30

Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

35 40 45

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

50 55 60

Tyr Ala Asp Phe Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

65 70 75 80

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

85 90 95

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Ser Val Gly Ala Gly Ala Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Gln Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly

165 170 175

Val Gly Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

180 185 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

210 215 220

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

225 230 235 240

Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

245 250 255

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp

260 265 270

Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280 285

<210> 255

<400> 255

000

<210> 256

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> 8b2_C08

<400> 256

Met Ser Thr Ser Thr Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val
1 5 10 15

Lys Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
20 25 30

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
35 40 45

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
50 55 60

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
65 70 75 80

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
85 90 95

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Ser Ser Ser Ser Leu His Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala
130 135 140

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Thr
165 170 175

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Thr Phe Asn Thr Pro

225 230 235 240

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala

245 250 255

Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys

260 265 270

Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280

<210> 257

<211> 296

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF000317

<400> 257

Met Ser Thr Ser Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gln

1 5 10 15

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser

20 25 30

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Asp

35 40 45

Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

50 55 60

Met Ile Asn Pro Ser Ser Gly Phe Thr Ser Ala Ala Gln Thr Phe Gln

65 70 75 80

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met

85 90 95

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

100 105 110

Thr Ile Lys Gly Leu Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile

145 150 155 160

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

165 170 175

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Asn

180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala

195 200 205

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

225 230 235 240

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Pro Leu Thr Phe

245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile

260 265 270

Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn

275 280 285

Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

290 295

<210> 258

<211> 293

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF000372

<400> 258

Met Ser Thr Ser Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Glu
1 5 10 15

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
20 25 30

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
35 40 45

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
50 55 60

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
85 90 95

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
100 105 110

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
165 170 175

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala
260 265 270
Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu

275 280 285
Gly Leu Asp Ser Thr
290
<210> 259
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> IFN-8b2_A09
<400> 259
Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
1 5 10 15
Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe
20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe
35 40 45
Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
50 55 60
Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala
65 70 75 80
Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu
100 105 110
Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe
115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
130 135 140
Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr
145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Ser Gly Ser Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val
180 185 190
Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
195 200 205
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met
210 215 220

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala
225 230 235 240
Ile Gly Ala Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
245 250 255
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
260 265 270
Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Ser
275 280 285

Val Gly Ala Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gln Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln
290 295 300
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
305 310 315 320
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met
325 330 335
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
340 345 350

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Phe Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr
355 360 365
Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser

370 375 380

Arg Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

385 390 395 400

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

405 410 415

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

420 425 430

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu

435 440 445

Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro

450 455 460

Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

465 470

<210> 260

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> IFN-8b2_B10

<400> 260

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser

1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe

20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe

35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met

50 55 60

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala

65 70 75 80

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln

85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu

100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe

115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala

130 135 140

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr

145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Ser Gly Ser Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val

180 185 190

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Gly Ser Leu

195 200 205

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met

210 215 220

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala

225 230 235 240

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Phe Val Lys Gly

245 250 255

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

260 265 270

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser

275 280 285

Ser Val Gly Ala Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gln Gly Leu Asp Val Trp Gly

290 295 300

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln

325 330 335

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
340 345 350
Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Gly Asn Phe Leu Ala Trp
355 360 365

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
370 375 380
Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
385 390 395 400
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
405 410 415
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly
420 425 430

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser
435 440 445
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn
450 455 460
Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
465 470
<210> 261
<211> 469
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> IFN-8b2_C08
<400> 261

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
1 5 10 15
Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe
20 25 30
Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe
35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
50 55 60

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala
65 70 75 80
Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
85 90 95
Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu
100 105 110
Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe
115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
130 135 140
Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr
145 150 155 160
Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Ser Gly Ser Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val
180 185 190

Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Gly Ser Leu
195 200 205
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met
210 215 220
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala
225 230 235 240
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
245 250 255

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
260 265 270
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
275 280 285
Val Asp Ser Ser Ser Ser Leu His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

290 295 300

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
325 330 335

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
340 345 350

Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
355 360 365

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu
370 375 380

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
385 390 395 400

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
405 410 415

Tyr Cys Leu Gln Thr Phe Asn Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
420 425 430

Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys
435 440 445

Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu
450 455 460

Gly Leu Asp Ser Thr
465

<210> 262

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> i47_A03

<400> 262

Met Ser Thr Ser Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

1 5 10 15

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

20 25 30

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

35 40 45

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asp Pro Asn Asn Asp Asp Ala Asp

50 55 60

Tyr Ala Gln Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

65 70 75 80

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

85 90 95

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Ala Ala Ala Gly Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

165 170 175

Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

180 185 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser

195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

210 215 220

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

225 230 235 240

Gly Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

245 250 255

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp
260 265 270
Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280 285
<210> 263
<211> 284
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> i47_B03
<400> 263
Met Ser Thr Ser Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
1 5 10 15
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Glu Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
20 25 30
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

35 40 45
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asp Pro Lys Ser Gly Asp Thr Thr
50 55 60
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
65 70 75 80
Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
85 90 95
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Gly Ser Tyr Ser Pro Trp Tyr Phe

100 105 110
Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala
130 135 140
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
145 150 155 160

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser

165 170 175

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

180 185 190

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro

225 230 235 240

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala

245 250 255

Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Lys

260 265 270

Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280

<210> 264

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> i47_B07

<400> 264

Met Ser Thr Ser Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

1 5 10 15

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

20 25 30

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

35 40 45

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asp Pro Asn Asn Asp Asp Ala Asp

50 55 60

Tyr Ala Gln Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser

65 70 75 80

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

85 90 95

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Ala Ala Ala Gly Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp

165 170 175

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

180 185 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser

195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

210 215 220

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

225 230 235 240

Ser Ala Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg

245 250 255

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp

260 265 270

Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280 285

<210> 265

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> i47_B11

<400> 265

Met Ser Thr Ser Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

1 5 10 15

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

20 25 30

Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

35 40 45

Gly Leu Glu Trp Leu Gly Gly Thr Val Pro Leu Phe Gly Ile Ser His

50 55 60

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser

65 70 75 80

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

85 90 95

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Ser Val Gly Ala Gly Ala Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Gln Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

165 170 175

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

180 185 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

210 215 220

Ser Leu Leu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

225 230 235 240

Leu Pro Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

245 250 255

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp

260 265 270

Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280 285

<210> 266

<211> 638

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004581_pep1

<400> 266

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125
Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140
Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160
Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
180 185 190
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
195 200 205
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln

210 215 220
Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asp Pro Asn Asn
225 230 235 240
Asp Asp Ala Asp Tyr Ala Gln Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr
245 250 255
Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
260 265 270
Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Ala Ala Ala Gly

275 280 285
Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
290 295 300
Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala
305 310 315 320
Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu
325 330 335
Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly

340 345 350
Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp

355 360 365

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro

370 375 380

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys

385 390 395 400

Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro

405 410 415

Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

420 425 430

Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val

450 455 460

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr

465 470 475 480

Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala

485 490 495

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys

500 505 510

Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser

515 520 525

Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro

530 535 540

Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val

545 550 555 560

Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly

565 570 575

Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp

580 585 590

Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp

595 600 605

Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His

610 615 620

Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630 635

<210> 267

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004581_pep2

<400> 267

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asp Pro Asn Asn Asp Asp Ala Asp Tyr Ala Gln Arg Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Leu Ala Ala Ala Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala

115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser

130 135 140

Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190
Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala

195 200 205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly
210 215 220
Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
245 250 255
Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270
Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
275 280 285
Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
305 310 315 320
Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala

325 330 335
Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
370 375 380
Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr

385 390 395 400
Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser

420 425 430

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser

435 440 445

Arg Thr Pro Gly Lys

450

<210

> 268

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF004581_pep3

<400> 268

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 269

<211> 635

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004586_pep1

<400> 269

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser

180 185 190

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Glu Val Ser Cys Lys

195 200 205

Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln

210 215 220

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asp Pro Lys Ser

225 230 235 240

Gly Asp Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr

245 250 255

Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg

260 265 270

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Gly Ser Tyr Ser

275 280 285

Pro Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

290 295 300

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys

305 310 315 320

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

325 330 335

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

340 345 350

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
355 360 365
Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
370 375 380
Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

385 390 395 400
Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
405 410 415
Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
420 425 430
Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
435 440 445
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

450 455 460
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
465 470 475 480
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
485 490 495
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
500 505 510
Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

515 520 525
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
530 535 540
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe
545 550 555 560
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
565 570 575
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr

580 585 590
Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

595 600 605

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

610 615 620

Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630 635

<210> 270

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF004586_pep2

<400> 270

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Glu Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Lys Ser Gly Asp Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Gly Gly Ser Tyr Ser Pro Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser

180 185 190

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala

195 200 205

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile

210 215 220

Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile

245 250 255

Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp

260 265 270

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His

275 280 285

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg

290 295 300

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys

305 310 315 320

Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp

370 375 380

Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val

385 390 395 400

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu
405 410 415
Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro

435 440 445
Gly Lys
450
<210> 271
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF004586_pep3
<400> 271
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 272
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF004587_pep1
<400> 272
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ile Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210
<210> 273
<211> 638
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF004588_pep1
<400> 273
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45
Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser

180 185 190

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

195 200 205

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln

210 215 220

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu Gly Gly Thr Val Pro Leu Phe

225 230 235 240

Gly Ile Ser His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr

245 250 255

Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg

260 265 270

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Ser Val Gly Ala Gly

275 280 285

Ala Tyr Tyr Tyr Gln Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

290 295 300

Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala

305 310 315 320

Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu

325 330 335

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly

340 345 350

Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp

355 360 365

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro

370 375 380

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys

385 390 395 400

Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro

405 410 415

Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

420 425 430

Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val

450 455 460

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr

465 470 475 480

Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala

485 490 495

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys

500 505 510

Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser

515 520 525

Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro

530 535 540

Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val

545 550 555 560

Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly
565 570 575
Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp

580 585 590
Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp
595 600 605
Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His
610 615 620
Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
625 630 635

<210> 274
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004588_pep2

<400> 274
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Gly Thr Val Pro Leu Phe Gly Ile Ser His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Ser Ser Val Gly Ala Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gln Gly Leu Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
115 120 125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
130 135 140
Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190
Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly
210 215 220
Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
245 250 255
Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
275 280 285
Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
305 310 315 320
Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
370 375 380
Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
385 390 395 400
Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
420 425 430

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
435 440 445
Arg Thr Pro Gly Lys
450

<210> 275
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF004588_pep3
<400> 275
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Leu Pro Pro Tyr

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 276

<211> 673

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002659_Pep1

<400> 276

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val

165 170 175

Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro

180 185 190

Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly

195 200 205

Val Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly

210 215 220

Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly

225 230 235 240

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn

245 250 255

Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

260 265 270

Met Gly Trp Met Asp Ser Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys

275 280 285

Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val

290 295 300

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
305 310 315 320
Cys Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
325 330 335
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
340 345 350
Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu

355 360 365

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
370 375 380
Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
385 390 395 400
Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser
405 410 415
Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

420 425 430

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
435 440 445
Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro
450 455 460
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
465 470 475 480
Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp

485 490 495

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
500 505 510
Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
515 520 525
Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu

530 535 540

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg

545 550 555 560

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val

565 570 575

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr

580 585 590

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr

595 600 605

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu

610 615 620

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys

625 630 635 640

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu

645 650 655

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly

660 665 670

Lys

<210> 277

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002659_Pep2

<400> 277

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002615_pep1

<400> 279

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly
130 135 140
Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val
195 200 205
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg
210 215 220
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp

245 250 255

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn

275 280 285

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys

355 360 365

Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile

370 375 380

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn

385 390 395 400

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys

420 425 430

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe

435 440 445

Ser Arg Thr Pro Gly Lys

450

<210> 280

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002615_Pep2

<400> 280

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
180 185 190

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
195 200 205

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
210 215 220
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
245 250 255
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
260 265 270
Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg
275 280 285
Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro

290 295 300
Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
305 310 315 320
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
325 330 335
Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
340 345 350
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys

355 360 365
Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
370 375 380
Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
385 390 395

<210> 281
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF002616_Pep1
<400> 281

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Val Thr Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr

115 120 125

Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly

130 135 140

Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val

180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val

195 200 205

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg

210 215 220

Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn

225 230 235 240

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp

245 250 255

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn

275 280 285

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys

355 360 365

Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile

370 375 380

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn

385 390 395 400

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys

420 425 430

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe

435 440 445

Ser Arg Thr Pro Gly Lys

450

<210> 282

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> AF002616_Pep2

<400> 282

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
180 185 190

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
195 200 205

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
210 215 220

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu

225 230 235 240

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

245 250 255

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

260 265 270

Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

275 280 285

Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro

290 295 300

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe

305 310 315 320

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp

325 330 335

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp

340 345 350

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys

355 360 365

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys

370 375 380

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

385 390 395

<210> 283

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002696_Pep1

<400> 283

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala His Gln Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr

180 185 190

Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu

245 250 255

Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro

260 265 270

Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala

275 280 285

Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val

290 295 300

Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu

340 345 350

Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys

355 360 365

Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn

370 375 380

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys

405 410 415

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly

420 425 430

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 284

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF002696_Pep2

<400> 284

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60
Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80
Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95
Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125
Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140
Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160
Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
180 185 190
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
195 200 205
Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
210 215 220
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu
225 230 235 240

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
245 250 255
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
260 265 270
Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
275 280 285
Val Asp Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
290 295 300

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
305 310 315 320
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
325 330 335
Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
340 345 350
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
355 360 365

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
370 375 380
Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
385 390 395
<210> 285
<400> 285
000
<210> 286
<211> 399
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF002697_Pep2
<400> 286
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

180 185 190

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

195 200 205

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

210 215 220

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr

225 230 235 240

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe

245 250 255

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

260 265 270

Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

275 280 285

Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro

290 295 300

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe

305 310 315 320

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp

325 330 335

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp

340 345 350

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys

355 360 365

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys

370 375 380

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

385 390 395

<210> 287

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002698_Pep1

<400> 287

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Asn Pro Asp Tyr Asp Ile Thr Asn Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Leu Asp Lys Ser Lys Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Trp Ile Ser Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp

180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys

210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser

245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp

260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln

275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser

290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350
Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met

355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380
Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415
Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu

420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 288
<211> 403
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF002698_Pep2
<400> 288
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

180 185 190

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

195 200 205

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp

210 215 220

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Ser Tyr Ala

225 230 235 240

Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

245 250 255

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

260 265 270

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp Gly Ile Pro Arg Thr Phe Gly

275 280 285

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val

290 295 300

Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser

305 310 315 320

Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys

325 330 335

Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp

340 345 350

Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu

355 360 365

Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu

370 375 380

Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg

385 390 395 400

Asn Glu Cys

<210> 289

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003101

<400> 289

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser

1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe

20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe

35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
50 55 60
Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala
65 70 75 80
Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
85 90 95
Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu
100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe
115 120 125
Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
130 135 140
Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr
145 150 155 160
Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
180 185 190
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
195 200 205
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile
210 215 220
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp
225 230 235 240

Met Asp Gly Asn Ser Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
245 250 255
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
260 265 270
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
275 280 285

Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
290 295 300

Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320
Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
325 330 335
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
340 345 350
Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
355 360 365

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
370 375 380
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
385 390 395 400
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
405 410 415
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
420 425 430

Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser
435 440 445
Thr

<210> 290
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><223> AF003093
<400> 290
Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe

20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe

35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met

50 55 60

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala

65 70 75 80

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln

85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu

100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe

115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala

130 135 140

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr

145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

180 185 190

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val

195 200 205

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile

210 215 220

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp

225 230 235 240

Met Asp Ser Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

245 250 255

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu

260 265 270

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

275 280 285

Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

290 295 300

Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

325 330 335

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

340 345 350

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

355 360 365

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

370 375 380

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

385 390 395 400

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

405 410 415

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

420 425 430

Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser

435 440 445

Thr

<210> 291

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF003094

<400

> 291

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe
20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe
35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
50 55 60

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala
65 70 75 80

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu
100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe
115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
130 135 140

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr
145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
180 185 190

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
195 200 205

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile
210 215 220

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp
225 230 235 240

Met Asp Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala His Gln Phe Gln Gly
245 250 255

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
260 265 270
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
275 280 285
Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
290 295 300
Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
325 330 335
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
340 345 350
Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
355 360 365
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
370 375 380

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
385 390 395 400
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
405 410 415
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
420 425 430
Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser
435 440 445

Thr

<210> 292
<211> 449
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003092

<400> 292

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe
20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe
35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
50 55 60

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala
65 70 75 80

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu
100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe
115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
130 135 140

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr
145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
180 185 190

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
195 200 205

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile

210 215 220

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp

225 230 235 240

Met Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

245 250 255

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu

260 265 270

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

275 280 285

Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

290 295 300

Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

325 330 335

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

340 345 350

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

355 360 365

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

370 375 380

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

385 390 395 400

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

405 410 415

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

420 425 430

Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser

435 440 445

Thr

<210> 293

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF003099

<400> 293

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe
20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe
35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
50 55 60

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala
65 70 75 80

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu
100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe
115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
130 135 140

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr
145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
180 185 190

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
195 200 205

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Tyr Tyr Ile
210 215 220
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp
225 230 235 240
Met Asp Ser Asn Ser Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
245 250 255
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
260 265 270

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
275 280 285
Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
290 295 300
Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320
Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
325 330 335

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
340 345 350
Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
355 360 365
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
370 375 380
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
385 390 395 400

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
405 410 415
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
420 425 430
Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser

435 440 445

Thr

<210> 294

<211> 638

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> AF004305_pep1

<400> 294

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser

180 185 190

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

195 200 205

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln

210 215 220

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Gly Ile Ile Asn Pro Gly Ser

225 230 235 240

Gly Ser Pro Met Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr

245 250 255

Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg

260 265 270

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Ser Val Gly Ala Gly

275 280 285

Ala Tyr Tyr Tyr Gln Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

290 295 300

Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala

305 310 315 320

Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu

325 330 335

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly

340 345 350

Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp

355 360 365

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro

370 375 380

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys

385 390 395 400

Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro

405 410 415

Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
420 425 430
Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro

435 440 445
Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
450 455 460
Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
465 470 475 480
Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala
485 490 495
Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys

500 505 510
Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser
515 520 525
Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
530 535 540
Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val
545 550 555 560
Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly

565 570 575
Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp
580 585 590
Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp
595 600 605
Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His
610 615 620
Asn His His Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630 635
<210> 295
<211> 466
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004305_pep2

<400> 295

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Gly Ser Gly Ser Pro Met Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Ser Ser Val Gly Ala Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gln Gly Leu Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
130 135 140

Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly

210 215 220

Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala

225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val

245 250 255

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val

275 280 285

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met

305 310 315 320

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys Glu Met Thr Lys Lys Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr

370 375 380

Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr

385 390 395 400

Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser

420 425 430

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser

435 440 445

Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His His

450 455 460

His His

465

<210> 296

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF004305_pep3

<400> 296

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Gln Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 297
<211> 635
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF004306_pep1
<400> 297

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45
Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60
Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80
Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95
Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110
Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125
Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

180 185 190

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

195 200 205

Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln

210 215 220

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn

225 230 235 240

Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

245 250 255

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

260 265 270

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly

275 280 285

Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

290 295 300

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys

305 310 315 320

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly

325 330 335

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser

340 345 350

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr

355 360 365

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser

370 375 380

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys

385 390 395 400

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys

405 410 415

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

420 425 430

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr

435 440 445

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

450 455 460

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

465 470 475 480

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile

485 490 495

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

500 505 510

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys

515 520 525

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu

530 535 540

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe

545 550 555 560

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

565 570 575

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr

580 585 590

Phe Met Tyr Ser Asp Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

595 600 605

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

610 615 620

Thr Thr Glu Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

625 630 635

<210> 298

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF33_pep1

<400> 298

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser

180 185 190

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala

195 200 205

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile

210 215 220

Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile

245 250 255

Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp

260 265 270

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His

275 280 285

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg

290 295 300

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys

305 310 315 320

Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu

355 360 365

Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp

370 375 380

Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu

405 410 415

Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His

420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro

435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser His His His His His His

450 455 460

<210> 299

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF33_pep2

<400> 299

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Gly Gly

65 70 75 80

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu

85 90 95

Gln Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu

100 105 110

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

115 120 125

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu

130 135 140

Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val

145 150 155 160

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn

165 170 175

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

180 185 190

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile

195 200 205

Asn Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

225 230 235 240

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala

245 250 255

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

260 265 270

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly

275 280 285

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

290 295 300

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

305 310 315 320

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

325 330 335

Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser

340 345 350

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn

355 360 365

Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser

370 375 380

Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys

385 390 395 400

Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu

405 410 415

Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser

420 425 430

Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

435 440 445

<210> 300

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002589

<400> 300

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser

1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe

20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe

35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met

50 55 60

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala

65 70 75 80

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln

85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu

100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe

115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala

130 135 140

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr

145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

180 185 190

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val

195 200 205

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Asp Ile

210 215 220

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met

225 230 235 240

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Phe Thr Ser Ala Ala Gln Thr Phe Gln Gly

245 250 255

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu

260 265 270

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

275 280 285

Ile Lys Gly Leu Gly Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

290 295 300

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln

325 330 335

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

340 345 350

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Asn Trp

355 360 365

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

370 375 380

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

385 390 395 400

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

405 410 415

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Pro Leu Thr Phe Gly

420 425 430

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu

435 440 445

Leu Gly Leu Asp Ser Thr

450

<210> 301

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF002592

<400> 301

Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser

1 5 10 15

Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe

20 25 30

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe

35 40 45

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met

50 55 60

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala

65 70 75 80

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln

85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu

100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe

115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
130 135 140
Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr
145 150 155 160
Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
180 185 190

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
195 200 205
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile
210 215 220
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp
225 230 235 240
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
245 250 255

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
260 265 270
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
275 280 285
Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile Trp
290 295 300
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile
325 330 335
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
340 345 350
Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ile Asp Arg Leu Ala
355 360 365

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys
370 375 380

Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
385 390 395 400
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
405 410 415
Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe
420 425 430
Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro
435 440 445

Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
450 455

<210> 302
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><223> AF002594
<400> 302
Met Ser Thr Ser Thr Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser
1 5 10 15
Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe
20 25 30
Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe

35 40 45
Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met
50 55 60
Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala
65 70 75 80
Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
85 90 95

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu

100 105 110

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe

115 120 125

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala

130 135 140

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr

145 150 155 160

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

180 185 190

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

195 200 205

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile

210 215 220

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg

225 230 235 240

Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

245 250 255

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

260 265 270

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg

275 280 285

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

290 295 300

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

325 330 335

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

340 345 350

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln

355 360 365

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu

370 375 380

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp

385 390 395 400

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr

405 410 415

Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr

420 425 430

Lys Val Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

435 440 445

Asp Ser Thr

450

<210> 303

<211> 702

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4505_pep2

<400> 303

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe
355 360 365
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415
Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
450 455 460

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
465 470 475 480
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Val
485 490 495
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile
500 505 510
Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
515 520 525

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
530 535 540
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
545 550 555 560
Gly Leu Phe Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

565 570 575

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

580 585 590

His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

595 600 605

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

610 615 620

Gly Arg Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

625 630 635 640

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg

645 650 655

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

660 665 670

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg

675 680 685

Phe Pro Val Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

690 695 700

<210> 304

<211> 702

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> AF4504_pep2

<400> 304

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
115 120 125

Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
165 170 175
Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
180 185 190

Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205
Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
260 265 270
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
275 280 285
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
290 295 300

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
305 310 315 320

Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
325 330 335

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Lys
340 345 350

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe
355 360 365

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
370 375 380

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
405 410 415

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
450 455 460

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
465 470 475 480

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Met
485 490 495

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile
500 505 510

Ile Asn Pro Arg Ala Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Leu Lys Phe Gln Gly
515 520 525

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
530 535 540

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ser

545 550 555 560

Gly Trp Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

565 570 575

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

580 585 590

His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

595 600 605

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

610 615 620

Ser Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

625 630 635 640

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg

645 650 655

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

660 665 670

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser

675 680 685

Phe Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

690 695 700

<210> 305

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> Parental monospecific antibody PDL1_02_A08

<400> 305

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Tyr Tyr Met His Trp

1 5 10 15

<210> 306

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> Dual-binding antibody (DBA) PDL1-IFN R01 A05

<400> 306

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile His Trp
1 5 10 15

<210> 307

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> DBA variant H_N36G

<400> 307

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Tyr Tyr Ile His Trp
1 5 10 15

<210> 308

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> DBA variant H_I39V_S58P_Q69H_K70Q

<400> 308

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Val His Trp
1 5 10 15

<210> 309

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> DBA variant H_G64Y_Q69H

<400> 309

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Ile His Trp
1 5 10 15

<210> 310

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> Parental monospecific antibody PDL1 02 A08

<400> 310

Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
1 5 10

<210> 311

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> Dual-binding antibody (DBA) PDL1-IFN_R01_A05

<400> 311

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
1 5 10

<210> 312

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> L_Q68E

<400> 312

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

1 5 10

<210> 313

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> L_Q68E_E125D

<400> 313

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

1 5 10

<210> 314

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> i47_A11

<400> 314

Met Ser Thr Ser Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

1 5 10 15

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

20 25 30

Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

35 40 45

Gly Leu Glu Trp Met Gly Thr Ile Asn Pro Ser Asp Gly Asp Thr Thr

50 55 60

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser

65 70 75 80

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

85 90 95

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Gly Trp Gly Ile Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

165 170 175

Ile Asn Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

180 185 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

210 215 220

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr

225 230 235 240

Thr Val Pro Phe Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

245 250 255

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp

260 265 270

Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

275 280 285

<210> 315

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> i47_A12

<400> 315

Met Ser Thr Ser Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

1 5 10 15

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

20 25 30

Thr Phe Ile Asn Asn Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

35 40 45

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Thr Ile Pro Ile Phe Gly Val His Ile

50 55 60

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser

65 70 75 80

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

85 90 95

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Ser Val Gly Ala Gly Ala Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser His Ala Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

145 150 155 160

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp

165 170 175

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

180 185 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

210 215 220

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

225 230 235 240

Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg

245 250 255

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp
260 265 270
Leu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
275 280 285

<210> 316
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 316
Trp Met Gly Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala His
1 5 10 15
Gln Phe Gln Gly Arg Val
20

<210> 317
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 317
Trp Met Gly Trp Met Asp Ser Asn Ser Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly Arg Val
20

<210> 318
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 318

Trp Met Gly Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Gly Tyr Ala His
1 5 10 15
Gln Phe Gln Gly Arg Val
20

<210> 319
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 319
Trp Met Gly Trp Met Asp Ser Asn Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala His
1 5 10 15
Lys Phe Gln Gly Arg Val
20

<210> 320
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 320
Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg
1 5 10

<210> 321
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 321
Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
1 5 10

<210> 322

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 322

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg

1 5 10

<210> 323

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 323

Cys Ala Lys Glu Val Phe Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln

1 5 10 15

<210> 324

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 324

Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Pro Gly

1 5 10 15

Thr Lys Val Asp Ile Lys

20

<210> 325

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 325

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
1 5 10 15

Thr Lys Val Glu Ile Lys
20

<210> 326

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 326

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
1 5 10 15

Thr Lys Val Asp Ile Lys
20

<210> 327

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 327

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> 328

<211> 280

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 328

Met Ser Thr Ser Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gln
1 5 10 15

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
20 25 30

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
35 40 45

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
50 55 60

Ile Ile Asp Pro Ser Val Thr Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
65 70 75 80

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
85 90 95

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
100 105 110

Arg Ser Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Glu Val Ala Phe Asp Ile
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Ser Asp
145 150 155 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
180 185 190

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Lys Pro Ile Pro Asn
260 265 270
Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
275 280