(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월10일
(11) 등록번호 10-2673972
(24) 등록일자 2024년06월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/25 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/25 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7007951(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년05월27일
심사청구일자 2024년03월08일
(85) 번역문제출일자 2024년03월08일
(65) 공개번호 10-2024-0038121
(43) 공개일자 2024년03월22일
(62) 원출원 특허 10-2017-7037081
원출원일자(국제) 2016년05월27일
심사청구일자 2021년05월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/034778
(87) 국제공개번호 WO 2016/196344
국제공개일자 2016년12월08일
(30) 우선권주장
62/168,758 2015년05월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015191764 A1
WO2015113007 A1

(73) 특허권자
몰레큘러 템플레이츠, 인코퍼레이션.
미국, 텍사스 78729, 오스틴, 슈트 100, 앰버글렌 블러바드 9301
(72) 발명자
포마, 에릭
미국, 뉴욕 10014, 뉴욕, 크리스토퍼 스트리트 165
윌렛, 에린
미국, 텍사스 78681, 라운드 록, 모킹버드 드라이브 2230
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최덕규

전체 청구항 수 : 총 17 항 심사관 : 한정선

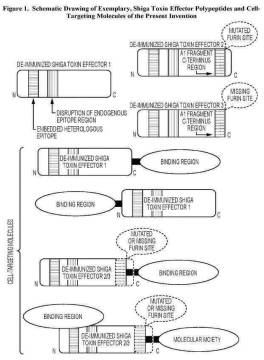
(54) 발명의 명칭 **탈면역된 시가 독소 A 서브유닛 스캐폴드 및 이를 포함하는 세포-표적화 분자**

(57) 요 약

본 발명은 폴리펩타이드가, 예를 들어 강력한 세포독성과 같은, 시가 독소 기능(들)을 유지하면서 1) 탈면역화; 2) 감소된 프로테아제-절단 민감도; 및/또는 3) 이종 에피토프 화물(들)을 갖추도록 하는 아미노산 치환을 포함하는 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도된 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자에 관한 것이다. 본 발명의 특정

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1a



폴리펩타이드는 포유동물에서 감소된 면역원성 잠재력을 보이고 그리고/또는 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 MHC 클래스 분자에 에피토프를 전달할 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드를 포함하는 특정 분자는 앞서 언급된 하나 이상의 특징을 유지하면서 포유동물에 의해 잘 받아들여진다. 본 발명의 시가 독소 폴리펩타이드는 특정한 세포를 선택적으로 사멸하기 위한; 특정한 세포로 화물을 선택적으로 전달하기 위한 세포-표적화 분자의 구성요소로서, 그리고 다양한 암, 면역 장애, 및 미생물 감염을 포함하는 다양한 증상의 치료 및 진단을 위한 치료 및/또는 진단 분자로서의 용도를 가진다.

(52) CPC특허분류
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 2319/33 (2013.01)
C07K 2319/55 (2013.01)

(72) 발명자
로빈슨, 가렛 리
미국, 텍사스 78729, #913, 어스틴, 앤더슨 밀 로드 8601
라자고팔란, 생기타
미국, 텍사스 78665, 라운드 록, 웨스트매도우 트레일 1524
브리스키, 브리지떼
미국, 텍사스 78702, 어스틴, 굿윈 애비뉴 3307

(30) 우선권주장
62/168,759 2015년05월30일 미국(US)
62/168,760 2015년05월30일 미국(US)
62/168,761 2015년05월30일 미국(US)
62/168,762 2015년05월30일 미국(US)
62/168,763 2015년05월30일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

i) 세포 표면에 물리적으로 결합된 세포 외 표적 생체분자를 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; 및

ii) SEQ ID NO: 1의 아미노산 1 내지 251과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩티드;

를 포함하는 세포-표적화 분자로서,

상기 세포 외 표적 생체분자가 HER2/neu/ErbB2, PDL1, CD38, CD20, BCMA, SLAMF7, 또는 CTLA-4이고,

상기 아미노산 서열이

i) SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 53-66에 포매되고, 아미노산 치환체 V54I, R55L, I57F, P59F, E60T, 및 E61L을 갖는 이종 CD8+ T-세포 에피토프, 및

ii) 아미노산 치환체 S45I, G110A, R188A, C242S, R248A 및 R251A

를 포함하고, 그리고

상기 아미노산 서열이 SEQ ID NO: 1의 위치 75에 상응하는 아미노산 잔기에 아스파라긴, SEQ ID NO: 1의 위치 77에 상응하는 아미노산 잔기에 티로신, SEQ ID NO: 1의 위치 114에 상응하는 아미노산 잔기에 티로신, SEQ ID NO: 1의 위치 167에 상응하는 아미노산 잔기에 글루타메이트, SEQ ID NO: 1의 위치 170에 상응하는 아미노산 잔기에 아르기닌, SEQ ID NO: 1의 위치 176에 상응하는 아미노산 잔기에 아르기닌, 및 SEQ ID NO: 1의 위치 203에 상응하는 아미노산 잔기에 트립토판을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩티드가 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 결합 영역이 시가 독소 작동체 폴리펩티드의 카르복시 말단에 융합되어 단일 연속 폴리펩티드를 형성하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 결합 영역이 적어도 하나의 면역글로불린형 결합 영역을 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역글로불린형 결합 영역이 단일-도메인 항체 단편, 단쇄 가변 단편, 항체 가변 단편, 상보성 결정 영역 3 단편, 제한된 FR3-CDR3-FR4 폴리펩티드, Fd 단편, 항원-결합 단편, 피브로넥틴-유래 제10 피브로넥틴 유형 III 도메인, 테나신 유형 III 도메인, 안키린 반복 모티프 도메인, 저밀도-지단백질-수용체-유래 A 도메인, 리포칼린, 쿠니츠 도메인, 단백질-A-유래 Z 도메인, 감마-B 결정체-유래 도메인, 유비퀴틴-유래 도메인, Sac7d-유래 폴리펩티드, Fyn-유래 SH2 도메인, 미니단백질, C형 렉틴-유사 도메인 스캐

폴드, 낙타과로부터 유도된 중쇄 항체 도메인(V_HH fragment), 연골어류로부터 유도된 중쇄 항체 도메인, 면역글로블린 신규 항원 수용체(IgNAR), V_{NAR} 단편, 다합체화 단사슬항체(scFv) 단편(이중체, 삼중체, 사중체), 2가 미니바디(minibody), 이중특이성 탠덤 단사슬항체(scFv), 이중특이성 탠덤 V_HH, 또는 이중특이성 미니바디로부터 선택되는 폴리펩티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 세포-표적화 분자가 SEQ ID NO: 540-543, 544-550, 또는 553-559에 제시된 링커 펩티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 세포-표적화 분자가 SEQ ID NO: 540-543 또는 553-557에 제시된 링커 펩티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포-표적화 분자.

청구항 8

제1항의 세포-표적화 분자 및 약학적으로 허용되는 부형제 또는 운반체를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 암, 종양, 면역 장애, 또는 미생물 감염의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 9

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항의 세포-표적화 분자 및 약학적으로 허용되는 부형제 또는 운반체를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 암, 종양, 면역 장애, 또는 미생물 감염의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 10

제1항의 세포-표적화 분자를 암호화할 수 있는 것을 특징으로 하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그의 상보체.

청구항 11

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항의 세포-표적화 분자를 암호화할 수 있는 것을 특징으로 하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그의 상보체.

청구항 12

제10항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 발현 벡터.

청구항 13

제11항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 발현 벡터.

청구항 14

제10항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 원핵 숙주 세포.

청구항 15

제11항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 원핵 숙주 세포.

청구항 16

제12항의 발현 벡터를 포함하는 것을 특징으로 하는 원핵 숙주 세포.

청구항 17

제13항의 발현 벡터를 포함하는 것을 특징으로 하는 원핵 숙주 세포.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] [1] 본 발명은 (1) 탈면역화, (2) 프로테아제 민감도 감소 및/또는 (3) 포매된(embedded) T-세포 에피토프를 제공하는 돌연변이 조합을 포함하고, 자연적으로 발생하는 시가 독소의 A 서브유닛으로부터 유도된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 관한 것으로, 예를 들어, 강력한 세포독성과 같은 하나 이상의 시가 독소 기능을 보유한 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 관한 것이다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (1) 포유류에서 감소된 면역원성 잠재력을 나타내고, 및/또는 (2) 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 MHC 클래스 I 시스템으로 CD8+ T-세포 에피토프를 각각 전달할 수 있다.

[0002] [2] 본 발명은 또한 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자에 관한 것이다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 세포 사멸 및/또는, 예를 들어, 삽입된 T-세포 에피토프의 시토졸(cytosol)로의 전달과 같은 특정 세포내 구획에 대한 화물(cargo)의 세포내 전달을 위한, 예를 들어, 면역독소 및 리간드-독소 융합과 같은 세포-표적화 분자의 스캐폴드 또는 구성요소로서의 용도를 갖는다. 일반적으로, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 다세포 생명체에 투여하는데, 예를 들어 (1) 비특이적 독성을 제거 또는 감소시키고, (2) 특정 면역 반응을 제거하거나 감소시키고, 및/또는 (3) 예를 들어 CD8+ T-세포의 동원과 같은 특정 세포 유형에 전달된 특정 에피토프에 대한 유익한 면역 반응을 표적하는 것이 바람직할 때 유용하다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 (1) 다른 세포 중에서 특정 세포 유형을 선택적으로 사멸시키고자 할 때, 그리고 (2) 암, 종양, 기타 성장 이상, 면역 장애 및 미생물 감염을 포함한 다양한 질병, 장애 및 질환을 치료하기 위한 치료용 분자로서 유용하다.

배 경 기 술

[0003] [3] 본 발명에서 "특효약(마법의 탄환: magic bullet)" 개념은 환자에게 피해를 주지 않으면서 환자 내에서의 병든 세포나 병원체만을 공격하는 치료법을 발견할 수 있다는 것을 의미한다. 면역독소(immunotoxins), 리간드-독소 하이브리드(ligand-toxin hybrid), 면역-RN아제(immuno-RNase) 및 기타 분자적 표적 약물은 20 세기 초 Paul Ehrlich 박사의 "특효약" 개념의 후발 개념들이다(Strebhardt K, Ullrich A, Nat Rev Cancer 8: 473-80(2008)). 1897년 Ehrlich 박사의 동료 Shiga Kiyoshi Shiga 박사가 S. 이질균(S. dysenteriae)을 발견한 이래 이에 의해 생산 된 독소를 "시가 독소(Shiga toxin)"라고 명명되었다. 최근에, 시가 독소는 표적 치료를 위한 세포 내재화 분자에 사용하기에 유리한 독특한 특성을 갖는 것으로 이해되었다(US20150259428 참조). 시가 독소는 "특효약"인 세포-표적 치료제(예를 들어, 면역독소 및 리간드-독소 융합물)를 생성하도록 면역글로불린 도메인, 리간드 및 다른 표적 부분과 결합하여 사용될 수 있다.

[0004] [4] 시가 독소는, 예를 들어, 진핵 세포에 대해 효과적인 강력한 독소 메커니즘, 세포 내재화를 유도하는 능력, 및 준세포 라우팅(subcellular routing)을 유도하는 능력과 같은 치료제에 사용하기에 유리한 특성을 갖는다. 시가 독소는 독소의 구조, 특성 및 생물학적 활성에 대한 합리적인 변경에 의해 의료용으로 합성 조작되었다(WO1999/040185, WO2005/092917, EP1051482, DE69835695, WO2007/033497, US2009/0156417, JP4339511,

US7713915, EP1727827, DE602004027168, EP1945660, JP4934761, EP2228383, US2013/0146928, WO2014/164693, US201550259428, WO2015/138435, WO2015/138452, WO2015/113005, WO2015/113007 및 WO2015/191764, 이들 각각은 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다). 시가 독소 A 서브유닛은 다른 단백질 도메인에 절단되거나 융합된 경우에도 안정적이고, 효소적으로 활성이며, 세포독성을 나타낸다.

[0005] [5] 세균성 독소에서 유래한 인공적으로 조작된 분자를 포함하는 치료 적용에 대한 주요 제한 사항은 수용자에서의 유해한 면역원성 반응과 독성 구성요소에 의한 비특이적 독성 모두를 포함한다. 치료제의 원치 않는 면역원성은 효능 감소, 중화 항체의 생성, 약물동력학의 변화, 일반적인 면역 및 과민반응, 아나필락시스(anaphylaxis), 아나필락토이드(anaphylactoid) 반응, 및 수용자가 안전하게 투여할 수 있는 반복 투여량의 제약과 같은 바람직하지 않은 결과를 초래할 수 있다. 치료용 분자의 비특이적 독성을 감소시키는 것은 수용자에게 투여될 때 안전 특성을 향상시킬 수 있을뿐만 아니라 안전하게 투여될 수 있는 최대 투여량을 증가시킴으로써 잠재적 치료가능 영역을 변경시킬 수 있다. 원치 않는 면역 반응과 비특이적인 독성 모두가 약물 요법에 대해 상당한 안전성 및/또는 효능 문제를 제기할 수 있기 때문에, 치료용 분자를 개발할 때 상기 두 특성의 가능성 모두를 줄이거나 최소화하는 것이 보통 바람직하다.

[0006] [6] 시간 경과 및 특정 환경(예를 들어, 인체 순환계)에서의 치료 또는 진단 분자의 안정성은 중요한 특징이며, 분자가 실제로 사용될 수 있는 적용에 영향을 미칠 수 있다. 특정의 면역독소 또는 리간드-독소 융합체의 경우, 독소와 다른 구성요소 사이의 결합 안정성이 다세포 유기체 내에서 시간 경과에 따라 비-표적화 독소가 방출됨으로써 야기되는 비특이적 독성의 양에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 독소 구성요소를 포함하는 분자의 경우, 특정의 비특이적 독성은 독소 구성요소와 다른 구성요소, 예를 들어, 세포-표적화 구성요소와의 연결 안정성에 직접적으로 관련된다

[0007] [7] 시가 독소는 이종항원 에피토프와 결합하여 바람직한 면역 반응을 유도 할 목적으로 선택된 에피토프 화물을 전달하는 세포-표적 치료제를 만들 수 있다(WO2015/113007 참조). 이러한 면역 반응은 특정 세포를 외인성(즉, 면역 내성을 분열함)으로 식별하기 위해 환자의 면역계를 민감하게 할뿐만 아니라 환자내 특정 세포 유형의 표적 사멸을 위한 치료 분자에 의해 이용될 수 있다. 예를 들어, MHC(Major Histo-Compatibility) 클래스 I 제시 경로가 환자내의 종양 유전자좌(loci)로 면역세포를 모집하고 면역 감시 메커니즘에 의해 특정의 종양세포의 인식을 향상시키는 그러한 접근법으로 이용될 수 있다.

[0008] [8] 따라서, 낮은 항원성, 낮은 면역원성, 및/또는 이종 에피토프를 갖지만, 강력한 세포독성, 강제로 세포 내재화를 시키는 능력, 및/또는 원하는 세포내 위치로 효율적으로 라우팅하도록 하는 성능과 같은 상당한 수준의 시가 독소 기능(들)을 보유하는 시가 독소 A 서브유닛-유래 폴리펩타이드를 갖는 것이 바람직하다. 또한, 낮은 항원성, 낮은 면역원성, 높은 안정성, 낮은 비특이적 독성, 및/또는 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템에 의한 제시를 위한 펩티드-에피토프 화물을 전달하는 능력을 갖는 시가 독소 A 서브유닛 유래 구성요소를 포함하는 치료적 및/또는 진단 적 분자를 갖는 것이 바람직하다. 특히, 1) 바람직하지 않은 항원성 및/또는 면역원성에 대한 가능성을 감소시키고, 2) 비특이적 독성에 대한 가능성을 감소시키고, 및/또는 3) 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템에 의한 제시를 위해 펩타이드-에피토프 화물을 전달할 수 있는 능력을 가지면서, 강력한 세포독성을 유지하는 시가 독소 A 서브유닛 유도 구성요소를 포함하는 세포-표적화 분자를 갖는 것이 바람직하다.

발명의 내용

[0009] [발명의 요약]

[0010] [9] 본 발명의 시가 독소 A 서브유닛 유래 스캐폴드는 면역독소 및 리간드-독소 융합체와 같은 세포-표적화 분자의 구성요소와 같이 더욱 유용하게 하는 특성(예를 들어, 탈면역된 하위영역, 하위영역을 포함하는 이종 에피토프, 프로테아제-절단 저항성 하위영역, 및/또는 카르복시 말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프)의 조합을 포함한다. 본 발명의 특정 조합된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 예를 들어, 세포 내재화의 촉진, 세포내 경로의 시토졸로의 유도, 리보솜 비활성화, 및/또는 이종의 T-세포 에피토프를 세포의 MHC I 클래스 경로로 전달하는 것과 같은, 단일 폴리펩타이드에서 여러 가지 시가 독소 작동체 기능을 제공하기 때문에, 보다 유용하다. 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는, 예를 들어, 효율적인 세포 내재화, 강력한 세포-표적화 세포독성, 선택적 세포독성, 탈면역화, 높은 투여량에서의 낮은 비-표적 항원독성, 높은 안정성, CD+ T-세포 과다-면역화(hyper-immunization), 및/또는 표적 세포의 MHC I 클래스 경로에 이종 T-세포 에피토프를 전달하는 능력과 같은 단일 분자 내에서 여러 특성의 조합을 제공하기 때문에 보다 유용하다.

[0011] [10] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 서로 다른 구체예가 구체예 세트 번호

#1-11로 하기에 기술된다.

[0012] *구체예 세트 #1 - 포매된(embedded) 또는 삽입된(inserted) 이종 T-세포 에피토프를 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드

[0013] [11] 본 발명은 적어도 하나의 포매되거나 삽입된 이종 에피토프(a) 및 적어도 하나의 파괴된(disrupted) 내인성의 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역(b)을 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 제공하는 것으로, 상기 이종 에피토프가 적어도 하나의 파괴된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역과 겹치지 않고; 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다(예를 들어, 도 1 참조, 도 1은 시가 독소 작동체 1, 2 및 3으로 표시되는 본 구체예 세트 #1의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 3가지 구체에에 대한 대표적인 예를 도시한다). 특정의 또 다른 구체예에서, 이종 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있는 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 에피토프(a)는 포매되어 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역이 아미노산 잔기의 동일한 수를 대체하여 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 야생형 시가 독소 폴리펩타이드 영역의 동등한 수의 아미노산 잔기를 갖도록 한다. 상기의 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시(directing)하고, 리보솜 기능을 억제하고, 효소적으로 리보솜을 비활성화하고, 그리고 세포독성으로부터 선택되는 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다.

[0014] [12] 특정의 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (ⅰ) 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프, 및 (ii) 상기 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프와 중첩되지 않는 적어도 하나의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프의 한 파괴(disruption)를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 나타낼 수 있는데, 그 기능의 예로는, 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 리보솜을 효소적으로 비활성화시키고, 세포증식을 일으키며, 그리고/또는 세포독성을 유발하는 것들이 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련된 것과 같은 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 내인성 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련된 CD4+ T-세포 에피토프이다.

[0015] [13] 특정의 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (ⅰ) 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프, 및 (ii) 상기 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프와 중첩되지 않는 적어도 하나의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 한 파괴를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 나타낼 수 있는데, 그 기능의 예로는, 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 리보솜을 효소적으로 비활성화시키고, 세포증식을 일으키며, 및/또는 세포독성을 유발하는 것들이 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련된 것과 같은 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 내인성 T-세포 에피토프 영역은 예를 들어 인간 면역계와 관련된 CD4+ T-세포 에피토프 영역이다.

[0016] [14] 특정의 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (ⅰ) 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프, 및 (ii) 상기 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프와 중첩되지 않는 적어도 하나의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프의 한 파괴를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 나타낼 수 있는데, 그 기능의 예로는, 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 리보솜을 효소적으로 비활성화시키고, 세포증식을 일으키며, 및/또는 세포독성을 유발하는 것들이 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련된 것과 같은 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 내인성 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련된 CD4+ T-세포 에피토프이다.

[0017] [15] 특정의 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (ⅰ) 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프, 및 (ii) 상기 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프와 중첩되지 않는 적어도 하나의 내인

성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 한 파괴를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 나타낼 수 있는데, 그 기능의 예로는, 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 리보솜을 효소적으로 비활성화시키고, 세포증식을 일으키며, 및/또는 세포독성을 유발하는 것들이 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련된 것과 같은 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 내인성 T-세포 에피토프 영역은 예를 들어 인간 면역계와 관련된 CD4+ T-세포 에피토프 영역이다.

[0018] [16] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해(relative to), 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛의 군으로부터 선택된 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서 하나의 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205, 및 SEQ ID NO:3의 210-218; SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 4-33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 34-78; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 77-103; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 128-168; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 160-183; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 236-258; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 274-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역. 일부의 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 파괴된, 내인성의, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 겹치는 아미노산 잔기의 카르복시-말단 절단에 해당하는 파괴는 없다.

[0019] [17] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해, 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛의 군으로부터 선택된 B-세포 면역성 아미노산 잔기에서 하나의 돌연변이를 포함한다: L49, D197, D198, R204, 및 R205.

[0020] [18] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛의 군으로부터 선택된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역을 파괴시킨다: (i) SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; 및 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역(이 경우, 적어도 하나의 파괴된 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 겹치는 서열의 아미노-말단 절단에 해당하는 파괴는 없다); (ii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 및 SEQ ID NO:3의 210-218; 및 (iii) SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역.

[0021] [19] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해, 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서 하나의 돌연변이를 포함한다: (i) SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; 및 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역(이 경우, 적어도 하나의 파괴된 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 겹치는 서열의 아미노-말단 절단에 해당하는 파괴는 없다); (ii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 및 SEQ ID NO:3의 210-218; 및 (iii) SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID

NO:2의 285-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역(이 경우, 적어도 하나의 파괴된 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 겹치는 서열의 아미노-말단 절단에 해당하는 파괴는 없다).

[0022] [20] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 내인성 에피토프 영역의 하나의 파괴를 포함한다: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 또는 SEQ ID NO:3의 210-218.

[0023] [21] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 이종의 MHC 클래스 I-제한 T-세포 에피토프를 포함하지 않는다. MHC 클래스 I-제한 T-세포 에피토프는 당업계에 공지되어 있거나 당업자에 의해 예측될 수 있다. 이종이라는 용어는 야생형 시가 독소 A 서브유닛, 예를 들어, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 가장 밀접하게 관련된 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 같이 선천적으로 존재하지 않는 MHC 클래스 I-제한 T-세포 에피토프를 지칭한다.

[0024] [22] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 파괴를 포함한다.

[0025] [23] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 하나 이상의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0026] [24] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 하나 이상의 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역은 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 다수의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0027] [25] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 적어도 하나, 둘, 셋 또는 네 개의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서 다수의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0028] [26] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 적어도 하나의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 포함하고, 선택적으로 적어도 하나의 치환이 하기의 군으로부터 선택된 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 아미노산 잔기에서 발생한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 6; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 12; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 44; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 46; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 49; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 50; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 51; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 54; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 56; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 57; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 84; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 88; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 104; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 105; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 107; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 108; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 111; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 141; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 154; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189; SEQ ID NO:3의 197; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 198; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247; SEQ ID NO:3의 247; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248; SEQ ID NO:3의 250; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265; 및 SEQ ID NO:1 또는

SEQ ID NO:2의 286; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 아미노산 잔기. 특정의 또 다른 구체예에서, 적어도 두 개의 파괴는 각각 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 하나의 아미노산 잔기 치환을 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 49; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181; SEQ ID NO:1, SEQ ID SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247; SEQ ID NO:3의 247; SEQ ID NO:3의 250; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 아미노산 잔기.

[0029] [27] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 세 개의 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 파괴를 포함한다: (i) SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; 및 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역(이 경우, 적어도 하나의 파괴된 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 겹치는 아미노산 잔기의 아미노-말단 절단에 해당하는 파괴는 없다); (ii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 및 SEQ ID NO:3의 210-218; 및 (iii) SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역(이 경우, 적어도 하나의 파괴된 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및 에피토프 영역의 일부 또는 전부와 겹치는 아미노산 잔기의 카르복시-말단 절단에 해당하는 파괴는 없다).

[0030] [28] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 2 이상의 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 파괴를 포함하고, 각각의 파괴는 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하며, 상기 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역은 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된다: SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역.

[0031] [29] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프는 본 명세서에 기재된 어느 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역도 파괴하지 않는다.

[0032] [30] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 적어도 하나의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해, 하기로 이루어지는 군으로부터 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다: D에서 A로, D에서 G로, D에서 V로, D에서 L로, D에서 I로, D에서 F로, D에서 S로, D에서 Q로, D에서 M으로, D에서 R로, E에서 A로, E에서 G로, E에서 V로, E에서 L로, E에서 I로, E에서 F로, E에서 S로, E에서 Q로, E에서 N으로, E에서 D로, E에서 M으로, E에서 R로, F에서 A로, F에서 G로, F에서 V로, F에서 L로, F에서 I로, G에서 A로, G에서 P로, H에서 A로, H에서 G로, H에서 V로, H에서 L로, H에서 I로, H에서 F로, H에서 M으로, I에서 A로, I에서 V로, I에서 G로, I에서 C로, K에서 A로, K에서 G로, K에서 V로, K에서 L로, K에서 I로, K에서 M으로, K에서 H로, L에서 A로, L에서 V로, L에

서 G로, L에서 C로, N에서 A로, N에서 G로, N에서 V로, N에서 L로, N에서 I로, N에서 F로, P에서 A로, P에서 G로, P에서 F로, R에서 A로, R에서 G로, R에서 V로, R에서 L로, R에서 I로, R에서 F로, R에서 M으로, R에서 Q로, R에서 S로, R에서 K로, R에서 H로, S에서 A로, S에서 G로, S에서 V로, S에서 L로, S에서 I로, S에서 F로, S에서 M으로, T에서 A로, T에서 G로, T에서 V로, T에서 L로, T에서 I로, T에서 F로, T에서 M으로, T에서 S로, V에서 A로, V에서 G로, Y에서 A로, Y에서 G로, Y에서 V로, Y에서 L로, Y에서 I로, Y에서 F로, Y에서 M으로, 그리고 Y에서 T로. 특정의 또 다른 구체예에서, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해, 상기 하나 이상의 아미노산 잔기 치환은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된다: D에서 A로, D에서 G로, D에서 V로, D에서 L로, D에서 I로, D에서 F로, D에서 S로, D에서 Q로, E에서 A로, E에서 G로, E에서 V로, E에서 L로, E에서 I로, E에서 F로, E에서 S로, E에서 Q로, E에서 N으로, E에서 D로, E에서 M으로, E에서 R로, G에서 A로, H에서 A로, H에서 G로, H에서 V로, H에서 L로, H에서 I로, H에서 F로, H에서 M으로, K에서 A로, K에서 G로, K에서 V로, K에서 L로, K에서 I로, K에서 M으로, K에서 H로, L에서 A로, L에서 G로, N에서 A로, N에서 G로, N에서 V로, N에서 L로, N에서 I로, N에서 F로, P에서 A로, P에서 G로, P에서 F로, R에서 A로, R에서 G로, R에서 V로, R에서 L로, R에서 I로, R에서 F로, R에서 M으로, R에서 Q로, R에서 S로, R에서 K로, R에서 H로, S에서 A로, S에서 G로, S에서 V로, S에서 L로, S에서 I로, S에서 F로, S에서 M으로, T에서 A로, T에서 G로, T에서 V로, T에서 L로, T에서 I로, T에서 F로, T에서 M으로, T에서 S로, Y에서 A로, Y에서 G로, Y에서 V로, Y에서 L로, Y에서 I로, Y에서 F로, 그리고 Y에서 M으로.

[0033] [31] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 적어도 하나의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해, 하기로 이루어지는 군으로부터 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다: K1에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T4에서 A로, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D6에서 A, G, V, L, I, F, S, Q 및 R로; S8에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T9에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S9에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; K11에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T12에서 A, G, V, I, L, F, M, S, 및 K로; S12에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; S33에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 C로; S43에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G44에서 A 또는 L로; S45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; T45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G46에서 A 및 P로; D47에서 A, G, V, L, I, F, S, M, 및 Q로; N48에서 A, G, V, L, M 및 F로; L49에서 A, V, C, 및 G로; Y49에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 T로; F50에서 A, G, V, L, I, 및 T로; A51; D53에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; V54에서 A, G, I, 및 L로; R55에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; G56에서 A 및 P로; I57에서 A, G, V, 및 M으로; L57에서 A, V, C, G, M, 및 F로; D58에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; P59에서 A, G, 및 F로; E60에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, T, 및 R로; E61에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R로; G62에서 A; R84에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; V88에서 A 및 G로; I88에서 A, V, C, 및 G로; D94에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; S96에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T104에서 A, G, V, L, I, F, M; 및 N으로; A105에서 L로; T107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P로; S107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P로; L108에서 A, V, C, 및 G로; S109에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T109에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; G110에서 A로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D111에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, 및 T로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D141에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G147에서 A로; V154에서 A 및 G로. R179에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; T180에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; T181에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D183에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D184에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; L185에서 A, G, V 및 C로; S186에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; G187에서 A로; R188에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; S189에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; D197에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D198에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; R204에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R205에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K 및 H로; S247에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; Y247에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; R248에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R250에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R251에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; D264에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G264에서 A로; 그리고 T286에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로.

[0034] [32] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 355-369 중 어느 하나에 제시된 폴리펩타이드로 필수적으로 구성되며, 또한 포매되거나 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프와 중첩되지 않는 적어도 하나의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 파괴를 포함한다.

[0035] [33] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 6-32, 340-354, 및 370-438 중 어느 하나에 제시된 폴리펩타이드를 필수적으로 포함한다.

[0036] [34] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (i) 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 필적하는 촉매 활성 수준, (ii) 10,000피코몰 이하의 반-최

고치 억제 농도 (IC_{50}) 값, 및/또는 (iii) 상당한 수준의 시가 독소 촉매 활성을 갖는 리보솜 촉매 활성을 보일 수 있다.

[0037] [35] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 필적할 만한 준세포 라우팅(subcellular routing) 효율을 나타낼 수 있고, 및/또는 세포의 엔도솜(endosomal) 시작 위치로부터의 시토졸 및 소포체에 상당한 수준의 세포내 라우팅 활성을 나타낼 수 있다.

[0038] [36] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 초기 엔도솜 구획으로부터 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 MHC 클래스 I 분자까지 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프의 세포내 전달이 가능하다. 특정의 또 다른 구체예에 있어서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 세포내 전달 외에, 예를 들어, 세포 내재화의 촉진, 시토졸로의 준세포 라우팅의 유도, 리보솜 비활성화, 카스파제 활성 유도, 세포증식 억제, 및/또는 세포 사멸과 같은 하나 이상의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련하여 CD8+ T-세포 에피토프이다.

[0039] [37] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 적어도 두 개의 내인성 에피토프 영역의 파괴를 포함한다: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 또는 SEQ ID NO:3의 210-218; 이때 상기 파괴는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 잔기 치환을 포함하지 않는다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 S96Y; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 Y114S; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 R179A; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 R179H; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 L185A; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 R188A; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 R205A; SEQ ID NO:1; 또는 SEQ ID NO:2의 R179A/R188A; 또는 SEQ ID NO:3의 A188V.

[0040] [38] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 내인성 에피토프 영역 내에 적어도 하나의 아미노산 잔기의 파괴를 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; 이때 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 언급한 파괴된 에피토프 영역과 겹치는 아미노-말단 절단을 포함하지 않는다.

[0041] [39] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 내인성 에피토프 영역 내에 적어도 하나의 아미노산 잔기의 파괴를 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; 이때 상기 파괴는 아미노산 잔기 치환 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 R63W를 포함하지 않으며; 상기 시가 독소 작동체 영역은 상기 언급한 두 개의 파괴된 에피토프 영역과 겹치는 아미노-말단 절단을 포함하지 않는다.

[0042] [40] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 내인성 에피토프 영역 내에 적어도 하나의 아미노산 잔기의 돌연변이를 포함하는 파괴를 포함한다: SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; 이때 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 언급한 파괴된 에피토프 영역과 겹치는 카르복시-말단 절단을 포함하지 않는다.

[0043] [41] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 적어도 두 개의 내인성 에피토프 영역 내에 적어도 하나의 아미노산 잔기의 돌연변이를 포함하는 파괴를 포함한다: SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; 이때 상기 파괴는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 잔기 치환을 포함하지 않는다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 R248H; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 A250V; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 R251H; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 A253G; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 S254T; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 C261A; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 R289K;

SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 R248H 및 R251H; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 A253G 및 S254T; SEQ ID NO:1의 S247-M252 제거; SEQ ID NO:3의 S246F; SEQ ID NO:3의 A282V; SEQ ID NO:3의 I291V; SEQ ID NO:3의 S246F; 이때 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 언급한 두 개의 파괴된 에피토프 영역과 겹치는 카르복시-말단 절단을 포함하지 않는다.

[0044] [42] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 6-27, 29-32, 340-354, 및 370-438 중 어느 하나에 제시된 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 그 하나만으로 구성된다.

[0045] [43] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 효소 활성을 변화시키는 시가 독소군의 구성원의 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 대한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는데, 그 돌연변이는 적어도 하나의 아미노산 잔기의 삭제, 삽입, 또는 치환으로부터 선택된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 자연적으로 발생하는 A 서브 유닛에 대한 돌연변이는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 세포독성 활성 잔류를 감소시키지만, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예를 들어 세포 내재화를 촉진하고 그리고/또는 특정 준세포 구획(들)로 세포내 라우팅을 지시하는 것과 같은 적어도 하나의 다른 시가 독소 작동체 기능을 보유한다. 일부의 다른 구체예에서, 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 대한 돌연변이는 예를 들어 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3 내의 A231E, R75A, Y77S, Y114S, E167D, R170A, R176K, 및/또는 W203A와 같은 하나 이상의 아미노산 잔기 치환으로부터 선택된다.

[0046] [44] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (i) 카르복시 말단을 갖는 시가 독소 A1 단편 유래 영역, 및 (ii) 상기 A1 단편 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는데, 그 돌연변이는 시가-형 독소 1(SEQ ID NO:1) 또는 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 248-250, 또는 시가-형 독소(SEQ ID NO:3)의 247-250; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역에 선천적으로 배치된 영역에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 변경시킨다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린 절단 부위에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 최소 퓨린 분열 부위는 공통(consensus) 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는 R-x-x-R로 표시된다.

[0047] [45] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (i) 카르복시 말단을 갖는 시가 독소 A1 단편 유래 영역, 및 (ii) 상기 A1 단편 영역에서의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 일부의 추가 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프 내의 아미노산 잔기의 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 아르기닌 잔기이다: 알라닌, 글라이신, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 타이로신. 특정의 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프의 아미노산 잔기의 치환은 히스티딘을 갖는 아르기닌 잔기이다.

[0048] [46] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 단독 또는 제1 세포 표적화 분자의 한 구성요소로서, 세포에 도입될 때, 야생형 시가 독소 A1 폴리펩타이드 및/또는 각각이 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)의 모두에 대한 것을 제외하고 제1 세포-표적화 분자로만 이루어지는 제2 세포-표적화 분자의 세포독성에 필적하는 세포독성을 보일 수 있다.

[0049] [47] 구체예 세트 #1의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정의 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자는, 척삭동물에 도입될 때, 각각이 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)의 모두에 대한 것을 제외하고 제1 세포-표적화 분자로만 이루어지는 제2 세포-표적화 분자와 비교하여 향상된 생체내 내성을 보일 수 있다.

[0050] [48] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 75 내지 251 아미노산으로부터 유도된 시가 독소 작동체 영역을 포함한다.

[0051] [49] 구체예 세트 #1의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 1 내지 241 아미노산으로부터 유도된 시가 독소 작동체 영역을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 영역은 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 1 내지 251 아미노산으로부터 유도된다. 특정의 추가 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 영역은 SEQ ID NO:1, SEQ ID

NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 1 내지 261 아미노산으로부터 유도된다.

[0052] 구체예 세트 #2 - 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 비중첩된 탈면역화된 하위영역을 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0053] [50] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는 것으로, 각 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자와 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, 및 (ii) 구체예 세트 #1의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다(도 1 참조: 도 1은 구체예 세트 #2의 세포-표적화 분자의 4개의 대표적인 구체예를 도시함). 예를 들어, 구체예 세트 #2의 특정 구체예는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, 및 (ii) 적어도 하나의 포매되거나 삽입된 이종 에피토프(a)와 적어도 하나의 파괴된, 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역(b)을 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자로서, 상기 이종 에피토프는 상기 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프와 중첩되지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 최소한 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있는데, 그 기능은, 예를 들어, 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제시키고, 리보솜을 효소적으로 비활성화시키고, 세포증식을 일으키며, 그리고/또는 세포독성을 유발할 수 있는 것들이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련된 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식 유발, 세포 사멸, 및/또는 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 세포 표면에 제시하기 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달과 같은 기능을 할 수 있다. 특정의 또 다른 구체 예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 각각이 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)의 모두에 대한 것을 제외하고 세포-표적화 분자로만 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자(reference molecule)에 필적하거나 그보다 더 나은 세포독성을 보일 수 있다.

[0054] [51] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 대해 카르복시-말단에 위치하는 분자 모이어티(molecular moiety)을 포함한다.

[0055] [52] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 세포-표적화 분자는, 척삭동물에 도입될 때, 각각이 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)의 모두에 대한 것을 제외하고 세포-표적화 분자로만 이루어지는 제2 세포-표적화 분자와 비교하여 향상된 생체내 내성 및/또는 안정성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 세포독성이 아니지만, 분자 모이어티는 세포독성이다.

[0056] [53] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 직접 또는 간접적으로 함께 연결된다.

[0057] [54] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드를 포함한다: 자율 V_H 도메인, 단일-도메인 항체 단편(sdAb), 나노바디, 낙타과로부터 유도된 중쇄-항체 도메인(V_HH 또는 V_H 도메인 단편), 연골어류로부터 유도된 중쇄-항체 도메인(V_HH 또는 V_H 도메인 단편), 면역글로불린 신규 항원 수용체(IgNAR), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 항체 가변 단편(Fv), 상보성 결정 영역 3 단편(CDR3), 제한된 FR3-CDR3-FR4 폴리펩타이드(FR3-CDR3-FR4), Fd 단편, 소형 모듈 면역 제제(SMIP:small modular immunopharmaceutical) 도메인, 항원-결합 단편(Fab), 아르마딜로 반복 폴리펩타이드(ArmRP), 피브로넥틴-유래 제10 피브로넥틴 유형 III 도메인(10Fn3), 테나신 유형 III 도메인(TNFn3), 안키린 반복 모티프 도메인, 저밀도-지단백질-수용체-유래 A 도메인(LDLR-A), 리포칼린(안티칼린), 쿠니츠 도메인, 단백질-A 유래 Z 도메인, 감마-B 결정체 유래 도메인, 유비퀴틴 유래 도메인, Sac7d 유래 폴리펩타이드(아피틴), Fyn 유래 SH2 도메인, 미니단백질, C형 렉틴-유사 도메인 스캐폴드, 조작된(engineered) 항체 모방체, 및 결합 기능성을 보유하는 전술한 물질의 어느 유전자 조작된 대응물.

[0058] [55] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 필적할 만한 촉매 활성 수준, (ii) 10,000 피코몰 이하의 반-최고치 억제 농도(IC_{50}) 값을 갖는 리보솜 억제 활성, 및/또는 (iii) 상당한 수준의 시가 독소 촉매 활성을 보일 수 있다.

[0059] [56] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 그 시가 독소 작동체 폴리펩타이

드는 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 대조 분자에 필적할 수 있는 세포내 라우팅 효율성을 보일 수 있고, 및/또는 세포의 엔도솜 시작 위치로부터 소포체 및/또는 시토졸에 상당한 수준의 준세포 라우팅 활성을 보일 수 있다.

[0060] [57] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자를 그 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포에 투여함으로써, 그 세포-표적화 분자는 세포의 사멸을 유발할 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자를 세포외 표적 생체분자의 존재 또는 수준이 서로 상이한 두 개의 상이한 세포 유형군에 투여하면, 그 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합하지 않은 세포 유형에 대한 CD_{50}보다 최소한 세 배 또는 그 이하의 CD_{50}에서 세포독성 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합한 세포 유형에 대해 세포 사멸을 유발할 수 있다. 특정의 구체예에서, 구성원이 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 세포의 제1 세포집단, 및 구성원이 상기 결합 영역의 임의의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합되지 않은 제2 세포집단에 본 발명의 세포-표적화 분자를 투여하면, 상기 제2 세포집단의 구성원에 비하여 상기 제1 세포집단의 구성원에 대한 상기 세포-표적화 분자의 세포독성 효과가 적어도 3배 더 크다. 특정의 구체예에서, 구성원이 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자의 상당량에 물리적으로 결합된 세포의 제1 세포집단, 및 구성원이 상기 결합 영역의 어느 세포외 표적 생체분자에도 유의한 만큼(significant amount) 물리적으로 결합되지 않은 제2 세포집단에 본 발명의 세포-표적화 분자를 투여하면, 상기 제2 세포집단의 구성원에 비하여 상기 제1 세포집단의 구성원에 대한 상기 세포-표적화 분자의 세포독성 효과가 적어도 3배 더 크다. 특정의 구체예에서, 표적 생체분자의 제1 세포집단, 및 구성원이 세포 표면에서 세포-표적화 분자의 결합 영역의 표적 생체분자의 상당량을 발현하지 않는 제2 세포집단에 본 발명의 세포-표적화 분자를 투여하면, 상기 제2 세포집단의 구성원에 비하여 상기 제1 세포집단의 구성원에 대한 상기 세포-표적화 분자의 세포독성 효과가 적어도 3배 더 크다.

[0061] [58] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 300nM 이하의 반-최고치 억제 농도(CD_{50}) 값을 갖는 세포독성을 보일 수 있고, 그리고/또는 상당한 수준의 시가 독소 세포독성을 보일 수 있다.

[0062] [59] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 세포-표면 제시를 위하여 포매되거나 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다.

[0063] [60] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단과 연관된(associated) 분자 모이어티를 포함한다. 특정의 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 결합 영역을 포함하거나 그 결합 영역만으로 구성된다. 특정의 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 적어도 하나의 아미노산을 포함하고, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 분자 모이어티의 적어도 하나의 아미노산 잔기에 연결된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 분자 모이어티 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 융합되어 연속 폴리펩타이드를 형성한다.

[0064] [61] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단과 결합된 세포독성 분자 모이어티를 더 포함한다. 특정의 구체예에서, 상기 세포독성 분자 모이어티는 세포독성제이며, 그 세포독성제의 예로는 당업자에게 잘 알려지고 본 명세서에서 기술하는 소분자 화학요법제, 항신생물제, 세포독성 항생제, 알킬화제, 항대사성 물질, 토포이소머라아제 억제제, 및/또는 튜불린 억제제 등이 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 세포독성 분자 모이어티는 10,000, 5,000, 1,000, 500 또는 200pM 미만의 농도에서 세포독성이다.

[0065] [62] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 세포외 표적 생체분자에 결합할 수 있다: CD20, CD22, CD40, CD74, CD79, CD25, CD30, HER2/neu/ErbB2, EpCAM, EphB2, 전립선-특이 막 항원, 크립토(Cripto), CDCP1, 엔도글린, 섬유아세포 활성화 단백질, Lewis-Y, CD19, CD21, CS1/SLAMF7, CD33, CD52, CD133, CEA, gpA33, 뮤신, TAG-72, 타이로신-단백질 키나아제 막횡단(transmembrane) 수용체(ROR1 또는 NTRKR1), 탄산탈수효소 IX, 엽산 결합 단백질, 강글리오사이드 GD2, 강글리오사이드 GD3, 강글리오사이드 GM2, 강글리오사이드 Lewis-Y2, VEGFR, Alpha Vbeta3, Alpha5beta1, ErbB1/EGFR, Erb3, c-MET, IGF1R, EphA3, TRAIL-R1, TRAIL-R2, RANK, FAP, 테나신, CD64, 메소텔린, BRCA1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나아제, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, GAGE-1/2, BAGE, RAGE, NY-ESO-1, CDK-4, 베타-카테닌, MUM-1, 카스파제-8, KIAA0205, HPVE6, SART-1, PRAME, 암태아성 항원, 전립선 특이 항원, 전립선 줄기세포 항원, 인체 아

스파르틸(아스파라기닐) 베타-수산화효소, EphA2, HER3/ErbB-3, MUC1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나아제 관련 항원, HPV-E7, 엡스타인바 바이러스 항원, Bcr-Abl, 알파-태아단백질 항원, 17-A1, 방광 종양 항원, CD38, CD15, CD23, CD45(단백질 타이로신 포스파타아제 수용체 유형 C), CD53, CD88, CD129, CD183, CD191, CD193, CD244, CD294, CD305, C3AR, FceRIa, 갈렉틴-9, IL-1R(인터류킨-1 수용체), mrp-14, NKG2D 리간드, 프로그램된-사멸 리간드 1(PD-L1), 시글렉(Siglec)-8, 시글렉-10, CD49d, CD13, CD44, CD54, CD63, CD69, CD123, TLR4, FceRIa, IgE, CD107a, CD203c, CD14, CD68, CD80, CD86, CD105, CD115, F4/80, ILT-3, 갈렉틴-3, CD11a-c, GITRL, MHC 클래스 I 분자, MHC 클래스 II 분자(선택적으로 펩티드와 복합된), CD284(TLR4), CD107-Mac3, CD195(CCR5), HLA-DR, CD16/32, CD282 (TLR2), CD11c, 및 상기 어느 하나의 면역원성 단편.

[0066] [63] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 이황화(disulfide) 결합이 아닌 하나 이상의 공유 결합에 의해 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 직접 또는 간접적으로 연결된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 직접적으로 또는 간접적으로 융합되어 단일의 연속적인 폴리펩타이드를 형성한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다.

[0067] [64] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 최소 퓨린-절단 부위에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정의 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 최소 퓨린-절단 부위의 적어도 하나의 아미노산 잔기의 일부 또는 전부와 중첩되는 서열의 아미노-말단 절단이 아니다. 특정의 구체예에서, 상기 최소 퓨린-절단 부위에서의 돌연변이는 R/Y-x-x-R 퓨린 절단 모티프에서 아미노산 잔기의 아미노산 결실(deletion), 삽입 및/또는 치환이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 하나의 돌연변이를 포함하고, 그 돌연변이는 1) 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 또는 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 A 서브유닛의 248-251, 또는 2) 시가-유사 독소 2(SEQ ID NO:3)의 A 서브유닛의 247-250, 또는 어느 시가 독소 A 서브유닛의 동등한 아미노산 서열 위치에 선천적으로 배치된영역 내에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경시킨다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 돌연변이는 비-양성으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 아르기닌 잔기의 아미노산 잔기 치환이다.

[0068] [65] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 예를 들어, 각각이 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 모든 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)를 제외한 세포-표적화 분자로만 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 세포독성에 필적하는 세포독성을 보일 수 있다.

[0069] [66] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 SEQ ID NO: 83-339의 어느 하나에 표시된 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 하기의 어느 하나에 의해 나타나는 폴리펩타이드를 포함하거나 그 폴리펩타이드만으로 필수적으로 구성된다: SEQ ID NO: 33, 64, 및 65 중 어느 하나의 아미노산 1-245; SEQ ID NO:40 또는 SEQ ID NO:80의 269-513; SEQ ID NO: 36, 66, 및 67 중 어느 하나의 아미노산 269-520 또는 269-521; SEQ ID NO: 47-119 및 176-248 중 어느 하나의 아미노산 1-232, 1-233, 1-234, 1-235, 1-236, 1-242, 1-243, 1-244, 1-245, 1-246, 1-252, 1-253, 1-254, 1-255, 또는 1-256; SEQ ID NO: 37-39, 68-79, 및 81 중 어느 하나의 아미노산 269-498 또는 269-499; SEQ ID NO: 34, 35, 41-56, 및 82 중 어느 하나의 아미노산 269-499, 269-512, 269-513, 또는 280-510.

[0070] [67] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 SEQ ID NO: 43-62, 64-82 및 439-513 중 어느 하나에 제시된 폴리펩타이드를 포함하거나 필수적으로 그 폴리펩타이드로 이루어진다.

[0071] [68] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 상기 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다.

[0072] [69] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 상기 결합 영역을 포함한다.

[0073] [70] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 대한 카르복시-말단에 위치하는 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상이다.

[0074] [71] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 상기 세포-표적화 분자가 본원에서 언급된 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)의 적절한 수준을 유지하는 한, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량

을 갖는 결합 영역을 포함한다.

[0075] [72] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 언급된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 유지하는 한, 상기 결합 영역은 예를 들어, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 분자 모이어티와 같은, 비교적 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0076] [73] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 그리고/또는 그 근위에 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 결합 영역이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않도록 상기 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열되거나 배향된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단보다 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 더 가까운 세포-표적화 분자 내에 위치한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 아미노-말단을 갖고, 상기 결합 영역 및 제3 세포-표적화 분자의 아미노-말단에 또는 그 근처에 위치하지 않는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 제3 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제3 세포-표적화 분자와 비교하여, 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상의 세포독성과 같은 보다 우수하게 최적화된 세포독성 역가(potency)로 세포독성을 나타낸다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 제2 표적 양성 세포에 대한 제3 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상으로 크다. 특정의 또 다른 구체예에서, 제3 세포-표적화 분자는 KDEL군(KDEL family)의 어느 카르복시-말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다.

[0077] [74] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노 말단에 그리고/또는 그 근위에 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 결합 영역이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열되거나 배향된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단보다 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 더 가까운 세포-표적화 분자 내에 위치한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 없으며, 세포에 도입될 때, 아미노-말단을 갖고, 제3 세포-표적화 분자의 아미노-말단 또는 그 근처에 위치하지 않는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 결합 영역을 포함하는 제3 세포-표적화 분자의 준세포 라우팅 효율성에 비해 세포외 공간으로부터 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지의 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 제3 세포-표적화 분자는 KDEL군의 어느 카르복시-말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다.

[0078] [75] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노-말단에 및/또는 그 근위에 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 결합 영역이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열되거나 배향된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단보다 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 더 가까운 세포-표적화 분자 내에 위치한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 낮은 세포독성 역가를 보이고(즉, 특정의 양성 표적 세포 유형에 도입될 때, 1000nM, 500nM, 100nM, 75nM 또는 50nM의 세포-표적화 분자 농도에서 세포집단의 1% 세포사멸보다 더 강한 세포독성을 보일 수 없음), 세포에 도입될 때, 아미노-말단을 갖고, 제3 세포-표적화 분자의 아미노-말단 또는 그 근처에 위치하지 않는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 결합 영역을 포함하는 제3 세포-표적화 분자의 준세포 라우팅 효율성에 비해 세포외 공간으로부터 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지의 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 제3 세포-표적화 분자는 KDEL군의 어느 카르복시-말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다.

[0079] [76] 구체예 세트 #2의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그 폴리펩타이드 구성요소는 KDEL군

의 구성원의 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, HELEL, HELEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, KEL, KEL, KEL, KEL, KEL, KEL, KEL, KEL, KEL, KEL, KEL, KEL, KEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL 및 EDEL. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, KDEL 계열의 어느 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는 것에 대한 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제4 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제4 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자와 비교하여 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상과 같은 보다 우수하게 최적화 된 세포독성 역가를 갖는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 표적 양성 세포의 제2 집단에 대한 제4 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상 더 크다.

[0080] 구체예 세트 #3 - 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프, 및 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포- 표적화 분자

[0081] [77] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 삽입되거나 포매된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드; 및 (iii) 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (a) 적어도 하나의 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (b) 삽입되거나 포매된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드; 및 (c) KDEL군 구성원의 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 효소적으로 리보솜을 비활성화 시키며, 세포증식을 유발하고, 및/또는 세포독성을 유발하는 것과 같은 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련하여 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식 유발, 세포사멸, 및/또는 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프의 세포 표면에 제시하기 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달과 같은 최소한 하나의 기능을 보일 수 있다.

[0082] [78] 구체예 세트 #3의 구체예에서, 상기 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL.

[0083] [79] 구체예 세트 #3의 구체예에서, 상기 삽입되거나 포매된 이종 T-세포 에피토프 영역은 하기로 이루어지는 선천적으로 위치하는 시가 독소 A 서브유닛 영역으로부터 선택된다: (i) SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; 및 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역; (ii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 및 SEQ ID NO:3의 210-218; 및 (iii) SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역.

[0084] [80] 구체예 세트 #3의 구체예에서, 상기 이종 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있는 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 에피토프는 삽입되고 야생형 시가 독소 폴리펩타이드 영역의 동등한 수의 아미노산 잔기를 대체하여, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 그로부터 유도되는 야생형 시가 독소 폴리펩타이드 영역과 동일한 수의 아미노산 잔기를 갖도록 한다. 상기의 모든 구체예 중에서 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 저해하고, 효소적으로 리보솜을 비활성화시키고, 그리고 세포독성

을 일으키는 것과 같은 적어도 하나의 기능을 보일 수 있다.

[0085] [81] 구체예 세트 #3의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, KDEL군의 어느 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는 것에 대한 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제5 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제5 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자와 비교하여 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상과 같은 보다 우수하게 최적화된 세포독성 역가를 갖는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 표적 양성 세포의 제2 집단에 대한 제5 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상과 같은 세포독성을 보일 수 있다.

[0086] [82] 구체예 세트 #3의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 표면 제시를 위하여 포매되거나 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로까지 전달할 수 있다.

[0087] [83] 구체예 세트 #3의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 포매되거나 삽입된 이종 에피토프로 인해 탈면역된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 그 세포-표적화 분자 내에 존재하는 하나 이상의 포매되거나 삽입된 에피토프가 결여된 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제6 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자와 비교하여 상대적으로 적은 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0088] [84] 구체예 세트 #3의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 없으며, 세포에 도입될 때, 예를 들어 제5 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 준세포 라우팅 효율성과 비교하여 세포외 공간에서 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다.

[0089] 구체예 세트 #4 - (i) 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 (ii) 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0090] [85] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 포매되거나 삽입된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드; 및 (iii) 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) (a) 포매되거나 삽입된 이종 에피토프; (b) 카르복시 말단을 갖는 시가 독소 A1 단편 유래 영역; 및 (c) A1 단편 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 효소적으로 리보솜을 비활성화 시키며, 세포증식을 유발하고, 및/또는 세포독성을 유발하는 것과 같은 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련하여 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식 유발, 세포사멸, 및/또는 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프의 세포 표면에 제시하기 위한 MHC 클래스 I 분자로의 전달과 같은 최소한 하나의 기능을 보일 수 있다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 예를 들어, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소들의 전부가 그 A1 단편의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함하는 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 세포독성에 필적하는 또는 그 이상의 세포독성을 보일 수 있다.

[0091] [86] 구체예 세트 #4의 구체예에서, 상기 삽입되거나 포매된 이종 T-세포 에피토프 영역은 하기로 이루어지는 선천적으로 위치하는 시가 독소 A 서브유닛 영역으로부터 선택된 이종 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역을 파괴한다: (i) SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; 및 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역; (ii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 및 SEQ ID NO:3의 210-218; 및 (iii) SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의

동등한 영역.

[0092] [87] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는데, 그 돌연변이는 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 또는 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 A 서브유닛의 248-250, 또는 시가-유사 독소(SEQ ID NO:3)의 A 서브유닛의 247-250; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역에 선천적으로 배치된 영역에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 변경시킨다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린-절단 부위에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 최소 퓨린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는 R-x-x-R로 표시된다.

[0093] [88] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 대해 카르복시-말단에 위치하는 분자 모이어티를 포함한다.

[0094] [89] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다.

[0095] [90] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 상기 결합 영역을 포함한다.

[0096] [91] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단의 카르복시-말단에 위치하는 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상이다.

[0097] [92] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 상기 세포-표적화 분자가 본원에서 언급된 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)의 적절한 수준을 유지하는 한, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 결합 영역을 포함한다.

[0098] [93] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 언급된 시가 독소의 생물학적 활성의 적절한 수준을 유지하는 한, 상기 결합 영역은 예를 들어, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 분자 모이어티와 같은 비교적 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0099] [94] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프 내의 아미노산 잔기의 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 아르기닌 잔기이다: 알라닌, 글라이신, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 타이로신. 특정의 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프의 아미노산 잔기의 치환은 히스티딘을 갖는 아르기닌 잔기이다.

[0100] [95] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소들의 전부가 각각 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함하는 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제7 세포-표적화 분자의 세포독성에 필적하는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 상기 제7 세포-표적화 분자에 의해 발현되는 세포독성의 0.1배, 0.5배 또는 0.75배 내지 1.2배, 1.5배, 1.75배, 2배, 3배, 4배 또는 5배 범위 내의 세포독성을 보일 수 있다.

[0101] [96] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는, 척삭동물에 도입될 때, 제7 세포-표적화 분자의 생체내 내성에 비해 향상된 생체내 내성을 보일 수 있다.

[0102] [97] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는, 포매되거나 삽입된 이종 에피토프로 인해 탈면역된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 그 세포-표적화 분자 내에 존재하는 하나 이상의 포매되거나 삽입된 에피토프가 결여된 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제8 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자와 비교하여 상대적적으로 적은 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0103] [98] 구체예 세트 #4의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 파괴로 인해 탈면역된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 상기 퓨린-절단 모티프가 야생형이고 그리고/또는 모든 시가

독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)가 야생형 시가 독소 A1 단편만으로 구성되는 것을 제외한 세포-표적화 분자로만 이루어진 제9 세포-표적화 분자와 비교하여 비교적 적은 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0104] 구체예 세트 #5 - 아미노-말단에서 또는 그 근위에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프를 포함하는 세포-표적화 분자

[0105] [99] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; 및 (ii) 삽입되거나 포매된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 아미노-말단에 또는 그 근위에 있다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자, (ii) 폴리펩타이드 구성요소, 및 (iii) 삽입되거나 포매된 이종 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노-말단에 또는 그 근위에 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 결합 영역이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열되거나 배향된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단보다 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 더 근위의 세포-표적화 분자 내에 위치한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예를 들어 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸에 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 저해하고, 리보솜을 효소적으로 비활성화시키고, 세포증식을 일으키며, 및/또는 세포독성을 유발하는 것과 같은 적어도 하나 이상의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 이종 T-세포 에피토프는 예를 들어 인간 면역계와 관련된 CD8+ T세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 이종 T-세포 에피토프는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식 유발, 세포사멸 및/또는 세포 표면에 제시하기 위하여 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 분자에 전달하는 것과 같은 하나 이상의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다.

[0106] [100] 구체예 세트 #5의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포에 도입될 때, 아미노-말단을 갖고, 상기 결합 영역 및 제10 세포-표적화 분자의 아미노-말단에 또는 그 근위에 위치하지 않는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 제10 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 제10 세포-표적화 분자와 비교하여, 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상의 세포독성과 같은 보다 우수하게 최적화된 세포독성 역가로 세포독성을 나타낸다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 제2 표적 양성 세포에 대한 제10 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상으로 크다.

[0107] [101] 구체예 세트 #5의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 표면 제시를 위하여 포매되거나 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로까지 전달할 수 있다.

[0108] [102] 구체예 세트 #5의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 포매되거나 삽입된 이종 에피토프로 인해 탈면역된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 그 세포-표적화 분자 내에 존재하는 하나 이상의 포매되거나 삽입된 에피토프가 결여된 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제11 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자와 비교하여 상대적으로 적은 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0109] [103] 구체예 세트 #5의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 없으며, 세포에 도입될 때, 예를 들어 제10 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 준세포 라우팅 효율성과 비교하여 세포외 공간에서 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다.

[0110] 구체예 세트 #6 - 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0111] [104] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; 및 (ii) 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) (a) 카르복시 말단을 갖는 시가 독소 A1 단편 유래 영역; (b) 상기 A1 단편 영역의

카르복시-말단의 파괴된 퓨린-절단 모티프; 및 (c) 적어도 하나의 파괴된 이종 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역을 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 효소적으로 리보솜을 비활성화 시키며, 세포증식을 유발하고, 및/또는 세포독성을 유발하는 것과 같은 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식 유발, 세포사멸과 같은 최소한 하나의 기능을 보일 수 있다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 예를 들어, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소들의 전부가 그 A1 단편의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함하는 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 세포독성에 필적하는 또는 그 이상의 세포독성을 보일 수 있다.

[0112] [105] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역 내에, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나의 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205, 및 SEQ ID NO:3의 210-218; SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 4-33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 34-78; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 77-103; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 128-168; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 160-183; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 236-258; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 274-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역. 특정의 또 다른 구체예에서, 최소한 하나의 파괴된 이종 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 부분 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시-말단 절단인 파괴는 없다.

[0113] [106] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는데, 그 돌연변이는 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 또는 시가 독소(SEQ ID NO: 2)의 A 서브유닛의 248-251, 또는 시가-유사 독소(SEQ ID NO:3)의 A 서브유닛의 247-250; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역에 선천적으로 배치된 영역에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 변경시킨다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린-절단 부위에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 최소 퓨린 분열 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는 R-x-x-R로 표시된다.

[0114] [107] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 대해 카르복시-말단에 위치하는 분자 모이어티를 포함한다.

[0115] [108] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다.

[0116] [109] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 상기 결합 영역을 포함한다.

[0117] [110] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 대해 카르복시-말단에 위치하는 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상이다.

[0118] [111] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 상기 세포-표적화 분자가 본원에서 언급된 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)의 적절한 수준을 유지하는 한, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 결합 영역을 포함한다.

[0119] [112] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자가 본원에서 언급된 시가 독소의 생물학적 활

성의 적절한 수준을 유지하는 한, 상기 결합 영역은 예를 들어, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 분자 모이어티와 같은 비교적 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0120] [113] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프 내의 아미노산 잔기의 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 아르기닌 잔기이다: 알라닌, 글라이신, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 타이로신. 특정의 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프의 아미노산 잔기의 치환은 히스티딘을 갖는 아르기닌 잔기이다.

[0121] [114] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소들의 전부가 각각 그 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함하는 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제12 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 세포독성에 필적하는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 추가의 구체예에서, 본 발명의 세포 표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 상기 제12 세포-표적화 분자에 의해 보이는 세포독성의 0.1배, 0.5배 또는 0.75배 내지 1.2배, 1.5배, 1.75배, 2배, 3배, 4배 또는 5배 범위 내의 세포독성을 보일 수 있다.

[0122] [115] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는, 척삭동물에 도입될 때, 제12 세포-표적화 분자의 생체내 내성에 비해 향상된 생체내 내성을 보일 수 있다.

[0123] [116] 구체예 세트 #6의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 파괴로 인해 탈면역된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 상기 퓨린-절단 모티프가 야생형이고 및/또는 모든 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)가 야생형 시가 독소 A1 단편만으로 구성되는 것을 제외한 세포-표적화 분자로만 이루어진 세포-표적화 대조 분자와 비교하여 비교적 적은 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0124] 구체예 세트 #7 - 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0125] [117] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드; 및 (iii)카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 적어도 하나의 파괴된 이종 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역을 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드; 및 (iii) KDEL군의 구성원의 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 효소적으로 리보솜을 비활성화 시키며, 세포증식을 유발하고, 및/또는 세포독성을 유발하는 것과 같은 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식 유발, 세포사멸과 같은 최소한 하나의 기능을 보일 수 있다.

[0126] [118] 구체예 세트 #7의 구체예에서, 상기 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL.

[0127] [119] 구체예 세트 #7의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역 내에, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나의 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205, 및 SEQ ID NO:3의 210-218; SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-

257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 4-33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 34-78; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 77-103; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 128-168; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 160-183; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 236-258; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 274-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역. 특정의 또 다른 구체예에서, 최소한 하나의 파괴된 이종 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 부분 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시-말단 절단인 파괴는 없다.

[0128] [120] 구체예 세트 #7의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, KDEL군의 어느 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는 것에 대한 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제13 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제13 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자와 비교하여 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상과 같은 보다 우수하게 최적화된 세포독성 역가를 갖는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 표적 양성 세포의 제2 집단에 대한 제13 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상과 같은 세포독성을 보일 수 있다.

[0129] [121] 구체예 세트 #7의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 없으며, 세포에 도입될 때, 예를 들어 제13 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 준세포 라우팅 효율성과 비교하여 세포외 공간에서 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다.

[0130] 구체예 세트 #8 - 세포 표적화 분자의 아미노-말단에서 또는 그 근위에서 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0131] [122] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, 및 (ii) 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하고; 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 아미노-말단에 또는 그 근위에 있다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 폴리펩타이드 구성요소; 및 (iii) 적어도 하나의 파괴된, 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역을 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하고; 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노-말단에 또는 그 근위에 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 결합 영역이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열되거나 배향된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단보다 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 더 근위의 세포-표적화 분자 내에 위치한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 사기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있는데, 그 기능으로는, 예를 들어, 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸에 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 리보솜을 효소적으로 비활성화시키고, 세포증식을 일으키며, 및/또는 세포독성을 유발하는 것이 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식을 유발 및/또는 세포 사멸 유도와 같은 적어도 하나 이상의 기능을 수행할 수 있다.

[0132] [123] 구체예 세트 #8의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역 내에, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나의 돌연변이를 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205, 및 SEQ ID NO:3의 210-218; SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 4-33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 34-78; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 77-103; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 128-168; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID

NO:2의 160-183; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 236-258; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 274-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역. 특정의 또 다른 구체예에서, 최소한 하나의 파괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 부분 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시-말단 절단인 파괴는 없다.

[0133] [124] 구체예 세트 #8의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 제14 세포-표적화 분자의 아미노-말단에 또는 그 근위에 위치하지 않는 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하고 아미노-말단을 갖는 제14 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제13 세포-표적화 분자와 비교하여 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상과 같은 보다 우수하게 최적화된 세포독성 역가를 갖는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 표적 양성 세포의 제2 집단에 대한 제14 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상과 같은 세포독성을 보일 수 있다.

[0134] [125] 구체예 세트 #8의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 없으며, 세포에 도입될 때, 예를 들어 제14 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 준세포 라우팅 효율성과 비교하여 세포외 공간에서 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다.

[0135] 구체예 세트 #9 - 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프, 및 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0136] [126] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드; 및 (iii)카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드; 및 (iii) KDEL군의 구성원의 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸로의 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 효소적으로 리보솜을 비활성화 시키며, 세포증식을 유발하고, 및/또는 세포독성을 유발하는 것과 같은 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식 유발, 세포사멸과 같은 최소한 하나의 기능을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 세포 표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소의 모두가 그의 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함하는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로만 이루어진 제2 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자에 필적하거나 그보다 우수한 세포독성을 보일 수 있다.

[0137] [127] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는데, 그 돌연변이는 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 또는 시가 독소(SEQ ID NO: 2)의 248-251, 또는 시가-유사 독소(SEQ ID NO:3)의 247-250; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역에 선천적으로 배치된 영역에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 변경시킨다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린-절단 부위에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 최소 퓨린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는 R-x-x-R로 표시된다.

[0138] [128] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 대해 카르복시-말단에 위치하는 분자 모이어티를 포함한다.

[0139] [129] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다.

[0140] [130] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 상기 결합 영역을 포함한다.

[0141] [131] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단의 카르복시-말단에 위치하는 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 상기 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa,

30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상이다.

[0142] [132] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 상기 세포-표적화 분자가 본원에서 언급된 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)의 적절한 수준을 유지하는 한, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 결합 영역을 포함한다.

[0143] [133] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 언급된 시가 독소의 생물학적 활성의 적절한 수준을 유지하는 한, 상기 결합 영역은 예를 들어, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 분자 모이어티와 같은 비교적 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0144] [134] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프 내의 아미노산 잔기의 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 아르기닌 잔기이다: 알라닌, 글라이신, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 타이로신. 특정의 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프의 아미노산 잔기의 치환은 히스티딘을 갖는 아르기닌 잔기이다.

[0145] [135] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, KDEL군의 어느 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로만 이루어진 제15 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 추가의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 상기 제15 세포-표적화 분자와 비교하여 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상과 같은 보다 우수하게 최적화된 세포독성 역가를 갖는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 표적 양성 세포의 제2 집단에 대한 제15 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상과 같은 세포독성을 보일 수 있다.

[0146] [136] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는, 척삭동물에 도입될 때, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소의 각각 모두가 그의 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위 및/또는 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로만 이루어진 제16 세포-표적화 분자의 생체내 내성과 비교하여 개선된 생체내 내성을 보일 수 있다.

[0147] [137] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 파괴로 인해 탈면역된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 상기 퓨린-절단 모티프가 야생형이고 그리고/또는 모든 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)가 제16 세포-표적화 분자와 같은 야생형 시가 독소 A1 단편만으로 구성되는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로만 이루어진 세포-표적화 대조 분자와 비교하여 비교적 적은 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0148] [138] 구체예 세트 #9의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 없으며, 세포에 도입될 때, 예를 들어 제15 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 준세포 라우팅 효율성과 비교하여 세포외 공간에서 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다.

[0149] 구체예 세트 #10 - 세포 표적화 분자의 아미노-말단에서 또는 그 근위에서 퓨린-절단 저항 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0150] [139] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역, 및 (ii) 시가 독소 A1 단편 영역에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하고; 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노-말단에 또는 그 근위에 있다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 아미노-말단을 갖는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 카르복시 밀단을 갖는 시가 독소 A1 단편 유도 영역; 및 (iii) A1 단편 영역의 카르복시-말단에서의 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하고; 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 대하여 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 결합 영역이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열되거나 배향된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가

독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단보다 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 더 근위의 세포-표적화 분자 내에 위치한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 사기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있는데, 그 기능으로는, 예를 들어, 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸에 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 리보솜을 효소적으로 비활성화시키고, 세포증식을 일으키며, 및/또는 세포독성을 유발하는 것이 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식을 유발 및/또는 세포 사멸 유도와 같은 적어도 하나 이상의 기능을 수행할 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 세포 표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소의 모두가 그의 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위를 포함하는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로만 이루어진 제17 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자에 필적하거나 그보다 우수한 세포독성을 보일 수 있다.

[0151] [140] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는데, 그 돌연변이는 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 또는 시가 독소(SEQ ID NO: 2)의 A 서브유닛의 248-251, 또는 시가-유사 독소(SEQ ID NO:3)의 A 서브유닛의 247-250; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체 내의 동등한 영역에 선천적으로 배치된 영역에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 변경시킨다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 최소 퓨린-절단 부위에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 최소 퓨린 절단 부위는 공통 아미노산 서열 R/Y-x-x-R 및/또는 R-x-x-R로 표시된다.

[0152] [141] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 대해 카르복시-말단에 위치하는 분자 모이어티를 포함한다.

[0153] [142] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다.

[0154] [143] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 상기 결합 영역을 포함한다.

[0155] [144] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단의 카르복시-말단에 위치하는 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 일부 추가의 구체예에서, 상기 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상이다.

[0156] [145] 구체예 세트 #9의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 상기 세포-표적화 분자가 본원에서 언급된 시가 독소의 생물학적 활성(예: 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)의 적절한 수준을 유지하는 한, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 결합 영역을 포함한다.

[0157] [146] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자가 본원에서 언급된 시가 독소의 생물학적 활성의 적절한 수준을 유지하는 한, 상기 결합 영역은 예를 들어, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 분자 모이어티와 같은 비교적 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0158] [147] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프 내의 아미노산 잔기의 치환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 아르기닌 잔기이다: 알라닌, 글라이신, 프롤린, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 시스테인, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 발린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 타이로신. 특정의 구체예에서, 상기 퓨린-절단 모티프의 아미노산 잔기의 치환은 히스티딘을 갖는 아르기닌 잔기이다.

[0159] [148] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 제18 세포-표적화 분자의 아미노-말단에 또는 그 근위에 위치하지 않는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역 및 결합 영역을 포함하고 아미노-말단을 갖는 제18 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 상기 제18 세포-표적화 분자와 비교하여 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상과 같은 보다 우수하게 최적화된 세포독성 역가를 갖는 세포독성을

보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 표적 양성 세포의 제2 집단에 대한 제18 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상과 같은 세포독성을 보일 수 있다.

[0160] [149] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는, 척삭동물에 도입될 때, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소의 각각 모두가 그의 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 퓨린-절단 부위 및/또는 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로만 이루어진 제19 세포-표적화 분자의 생체내 내성과 비교하여 향상된 생체내 내성을 보일 수 있다.

[0161] [150] 구체예 세트 #10의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 퓨린-절단 모티프 파괴로 인해 탈면역된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 상기 퓨린-절단 모티프가 야생형이고 및/또는 모든 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)가 제19 세포-표적화 분자와 같은 야생형 시가 독소 A1 단편만으로 구성되는 것을 제외하고 세포-표적화 분자로만 이루어진 세포-표적화 대조 분자와 비교하여 비교적 적은 항원성 및/또는 면역원성을 보일 수 있다.

[0162] [151] 구체예 세트 #10의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 없으며, 세포에 도입될 때, 예를 들어 제19 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 준세포 라우팅 효율성과 비교하여 세포외 공간에서 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다.

[0163] 구체예 세트 #11 - 세포-표적화 분자의 아미노-말단에서 또는 그 근위에서 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자

[0164] [152] 본 발명은 세포-표적화 분자들을 제공하는데, 이들 각각은 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프; 및 (iii) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단은 상기 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노-말단에 또는 그 근위에 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 (i) 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역; (ii) KDEL군 구성원의 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프; (iii) 폴리펩타이드 구성요소; 및 (iv) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단은 상기 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노-말단에 또는 그 근위에 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 결합 영역이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열되거나 배향된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단보다 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 더 가까운 세포-표적화 분자 내에 위치한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는다.

[0165] [153] 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 보일 수 있는데, 그 기능으로는, 예를 들어, 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 소포체 및/또는 시토졸에 세포내 라우팅을 지시하고, 리보솜 기능을 억제하고, 리보솜을 효소적으로 비활성화시키고, 세포증식을 일으키며, 및/또는 세포독성을 유발하는 것이 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포 유입, 리보솜 기능 저해, 세포증식을 유발 및/또는 세포 사멸 유도와 같은 적어도 하나 이상의 기능을 수행할 수 있다.

[0166] [154] 구체예 세트 #11의 구체예에서, 상기 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL.

[0167] [155] 구체예 세트 #11의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, KDEL군의 어느 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는 것에 대한 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제20 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 및/또는 제20 세포-표적화 분자의 아미노-말단에 또는 그 근위에 위치하지 않는 상기 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하고 아미노-말단을 갖는 제20 세포-표적화 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제20 및/또는 제21 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자와 비

교하여 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상과 같은 보다 우수한 최적화 된 세포독성 역가를 갖는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 표적 양성 세포의 제2 집단에 대한 제20 및/또는 제21 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상과 같은 세포독성을 보일 수 있다.

[0168] [156] 구체예 세트 #11의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포독성이 없으며, 세포에 도입될 때, 예를 들어 제20 및/또는 제21 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 준세포 라우팅 효율성과 비교하여 세포외 공간에서 소포체 및/또는 시토졸의 준세포 구획까지 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다.

[0169] 구체예 세트 #1 내지 #11의 추가 구체예들

[0170] [157] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 직접 또는 간접적으로, 예를 들어, 당업자에게 공지된 링커(linker)를 통해 결합 영역에 융합된다.

[0171] [158] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 세포 표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 대해 카르복시-말단에 위치한 분자 모이어티를 포함한다.

[0172] [159] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 카르복시 말단을 갖는 시가 독소 A1 단편 유도 영역을 가지며, A1 단편 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 더 포함한다.

[0173] [160] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 폴리펩타이드 구성요소는 KDEL군 구성원의 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. 특정의 구체예에서, 상기 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: KDEL, HDEF, HDEL, RDEF, RDEL, WDEL, YDEL, HEEF, HEEL, KEEL, REEL, KAEL, KCEL, KFEL, KGEL, KHEL, KLEL, KNEL, KQEL, KREL, KSEL, KVEL, KWEL, KYEL, KEDL, KIEL, DKEL, FDEL, KDEF, KKEL, HADL, HAEL, HIEL, HNEL, HTEL, KTEL, HVEL, NDEL, QDEL, REDL, RNEL, RTDL, RTEL, SDEL, TDEL, SKEL, STEL, 및 EDEL. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, KDEL군의 어느 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는 것에 대한 것을 제외하고 상기 세포-표적화 분자로만 이루어진 제22 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 세포독성보다 더 강한 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어 제22 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자와 비교하여 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상과 같은 보다 우수하게 최적화된 세포독성 역가를 갖는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 표적 양성 세포의 제2 집단에 대한 제22 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상과 같은 세포독성을 보일 수 있다.

[0174] [161] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 삽입되거나 포매된 이종 에피토프를 더 포함한다.

[0175] [162] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나, 둘 또는 세 개의 파괴된, 내인성, B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역을 더 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나, 둘 또는 세 개의 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 파괴를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하나 이상의 삽입되거나 포매된 이종 에피토프와 중첩되지 않는 적어도 하나의 파괴된, 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역을 추가로 포함한다.

[0176] [163] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노-말단에 및/또는 그 근위에 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 결합 영역이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않도록 세포-표적화 분자 내에서 물리적으로 배열되거나 배향된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단보다 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 보다 근접한 세포-표적화 분자 내에 위치한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 세포독성이 없으며, 세포에 도입될 때, 아미노-말단을 가지며 결합 영역 및 제23 세포-표적화 분자의 아미노-말단에 또는 그 아미노-말단 근위에 위치하지 않는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포

함하는 제23 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 준세포 라우팅 효율성과 비교하여 세포외 공간에서 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지 더 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 상기 제23 세포-표적화 분자와 비교하여 예를 들어, 4배, 5배, 6배, 9배 또는 그 이상과 같은 보다 우수하게 최적화된 세포독성 역가를 갖는 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 표적 양성 세포의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성은 CD_{50} 값으로 분석된 바와 같이 표적 양성 세포의 제2 집단에 대한 제23 세포-표적화 분자의 세포독성보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 이상과 같은 세포독성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 제23 세포-표적화 분자는 KDEL군의 어느 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다.

[0177] [164] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역 내에 하나의 파괴를 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205, 및 SEQ ID NO:3의 210-218; SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 4-33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 34-78; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 77-103; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 128-168; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 160-183; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 236-258; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 274-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역. 특정의 또 다른 구체예에서, 최소한 하나의 파괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 부분 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시-말단 절단인 파괴는 없다.

[0178] [165] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해, 하기로 이루어진 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 아미노산 잔기로부터 선택된 B-세포 면역원성 아미노산 잔기에서 돌연변이를 더 포함한다.

[0179] [166] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역을 파괴한다: (i) SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; 및 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역(상기에서, 최소한 하나의 파괴된 에피토프 영역의 부분 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시-말단 절단인 파괴는 없다); (ii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 및 SEQ ID NO:3의 210-218; 및 (iii) SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역.

[0180] [167] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역 내에, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하나의 돌연변이를 포함한다: (i) SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; 및 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역(상기에서, 최소한 하나의 파괴된 에피토프 영역의 부분 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 아미노-말단 절단인 파괴는 없다); (ii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 및 SEQ ID NO:3의 210-218; 및 (iii) SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는

SEQ ID NO:2의 285-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역(상기에서, 최소한 하나의 파괴된 에피토프 영역의 부분 또는 전부와 중첩되는 서열의 아미노-말단 절단인 파괴는 없다).

[0181] [168] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 내인성 에피토프 영역의 파괴를 포함한다: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 또는 SEQ ID NO:3의 210-218.

[0182] [169] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리 펩타이드는 이종 MHC 클래스 I-제한 T-세포 에피토프를 포함하지 않는다. MHC 클래스 I-제한 T-세포 에피토프는 당업계에 공지되어 있거나 당업자에 의해 예측될 수있다. 이종이라는 용어는 관련되는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 가장 가까이 있는 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 같이, 선천적으로 존재하지 않는 MHC 클래스 I-제한 T-세포 에피토프를 지칭한다.

[0183] [170] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 파괴를 포함한다.

[0184] [171] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 하나 이상의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0185] [172] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 하나 이상의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역은 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 다수의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0186] [173] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 적어도 하나, 둘, 셋 또는 네 개의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역에서 다수의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0187] [174] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 적어도 하나의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고, 선택적으로, 적어도 하나의 치환이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 아미노산 잔기에서 발생한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 6; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 12; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 44; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 46; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 49; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 50; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 51; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 54; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 56; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 57; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 84; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 88; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 104; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 105; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 107; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 108; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 111; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 141; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 154; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189; SEQ ID NO:3의 197; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 198; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247; SEQ ID NO:3의 247; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248; SEQ ID NO:3의 250; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264; SEQ ID NO:1

또는 SEQ ID NO:2의 265; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역. 특정 구체예에서, 적어도 두 개의 파괴는 각각 하기로 이루어지는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 하나의 아미노산 잔기 치환을 포함한다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 49; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181; SEQ ID NO:1, SEQ ID SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247; SEQ ID NO:3의 247; SEQ ID NO:3의 250; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286; 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역.

[0188] [175] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 세 개의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 파괴를 포함한다: (i) SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; 및 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역(상기에서, 최소한 하나의 파괴된 에피토프 영역의 부분 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 아미노-말단 절단인 파괴는 없다); (ii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; 및 SEQ ID NO:3의 210-218; 및 (iii) SEQ ID NO:3의 240-260; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1의 285-293 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역(상기에서, 최소한 하나의 파괴된 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 부분 또는 전부와 중첩되는 아미노산 잔기의 카르복시-말단 절단인 파괴는 없다).

[0189] [176] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 두 개의 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 파괴를 포함하고, 상기 파괴의 각각은 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고, 상기 내인성 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역은 하기로 이루어지는 선천적으로 배치된 시가 독소 A 서브유닛 영역의 군으로부터 선택된다: SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2의 53-66, 또는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 유도체의 동등한 영역.

[0190] [177] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 삽입되거나 포매된 이종 T-세포 에피토프는 본 명세서에 기재된 어느 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역도 파괴하지 않는다.

[0191] [178] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 적어도 하나의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다: D에서 A로, D에서 G로, D에서 V로, D에서 L로, D에서 I로, D에서 F로, D에서 S로, D에서 Q로, D에서 M으로, D에서 R로, E에서 A로, E에서 G로, E에서 V로, E에서 L로, E에서 I로, E에서 F로, E에서 S로, E에서 Q로, E에서 N으로, E에서 D로, E에서 M으로, E에서 R로, F에서 A로, F에서 G로, F에서 V로, F에서 L로, F에서 I로, G에서 A로, G에서 P로, H에서 A로, H에서 G로, H에서 V로, H에서 L로, H에서 I로, H에서 F로, H에서 M으로, I에서 A로, I에서 V로, I에서 G로, I에서 C로, K에서 A로, K에서 G로, K에서 V로, K에서 L로, K에서 I로, K에서 M으로, K에서 H로, L에서 A로, L에서 V로, L에서 G로, L에서 C로, N에서 A로, N에서 G로, N에서 V로, N에서 L로, N에서 I로, N에서 F로, P에서 A

로, P에서 G로, P에서 F로, R에서 A로, R에서 G로, R에서 V로, R에서 L로, R에서 I로, R에서 F로, R에서 M으로, R에서 Q로, R에서 S로, R에서 K로, R에서 H로, S에서 A로, S에서 G로, S에서 V로, S에서 L로, S에서 I로, S에서 F로, S에서 M으로, T에서 A로, T에서 G로, T에서 V로, T에서 L로, T에서 I로, T에서 F로, T에서 M으로, T에서 S로, V에서 A로, V에서 G로, Y에서 A로, Y에서 G로, Y에서 V로, Y에서 L로, Y에서 I로, Y에서 F로, Y에서 M으로, 및 Y에서 T로. 특정 구체예에서, 상기 하나 이상의 아미노산 잔기 치환은 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: D에서 A로, D에서 G로, D에서 V로, D에서 L로, D에서 I로, D에서 F로, D에서 S로, D에서 Q로, E에서 A로, E에서 G로, E에서 V로, E에서 L로, E에서 I로, E에서 F로, E에서 S로, E에서 Q로, E에서 N으로, E에서 D로, E에서 M으로, E에서 R로, G에서 A로, H에서 A로, H에서 G로, H에서 V로, H에서 L로, H에서 I로, H에서 F로, H에서 M으로, K에서 A로, K에서 G로, K에서 V로, K에서 L로, K에서 I로, K에서 M으로, K에서 H로, L에서 A로, L에서 G로, N에서 A로, N에서 G로, N에서 V로, N에서 L로, N에서 I로, N에서 F로, P에서 A로, P에서 G로, P에서 F로, R에서 A로, R에서 G로, R에서 V로, R에서 L로, R에서 I로, R에서 F로, R에서 M으로, R에서 Q로, R에서 S로, R에서 K로, R에서 H로, S에서 A로, S에서 G로, S에서 V로, S에서 L로, S에서 I로, S에서 F로, S에서 M으로, T에서 A로, T에서 G로, T에서 V로, T에서 L로, T에서 I로, T에서 F로, T에서 M으로, T에서 S로, Y에서 A로, Y에서 G로, Y에서 V로, Y에서 L로, Y에서 I로, Y에서 F로, 및 Y에서 M으로.

[0192] [179] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 적어도 하나의 파괴는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다: K1에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T4에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D6에서 A, G, V, L, I, F, S, Q 및 R로; S8에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T9에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S9에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; K11에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T12에서 A, G, V, I, L, F, M, S, 및 K로; S12에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; S33에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 C로; S43에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G44에서 A 또는 L로; S45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; T45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G46에서 A 및 P로; D47에서 A, G, V, L, I, F, S, M, 및 Q로; N48에서 A, G, V, L, M 및 F로; L49에서 A, V, C, 및 G로; Y49에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 T로; F50에서 A, G, V, L, I, 및 T로; A51; D53에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; V54에서 A, G, I, 및 L로; R55에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; G56에서 A 및 P; I57에서 A, G, V, 및 M으로; L57에서 A, V, C, G, M, 및 F로; D58에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; P59에서 A, G, 및 F로; E60에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, T, 및 R로; E61에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R로; G62에서 A로; R84에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; V88에서 A 및 G로; I88에서 A, V, C, 및 G로; D94에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; S96에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T104에서 A, G, V, L, I, F, M; 및 N으로; A105에서 L로; T107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P로; S107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P로; L108에서 A, V, C, 및 G로; S109에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T109에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; G110에서 A로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D111에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, 및 T로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D141에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G147에서 A; V154에서 A 및 G로. R179에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; T180에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; T181에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D183에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D184에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; L185에서 A, G, V 및 C로; S186에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; G187에서 A로; R188에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; S189에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; D197에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D198에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; R204에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R205에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K 및 H로; S247에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; Y247에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; R248에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R250에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R251에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; D264에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G264에서 A; 및 T286에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로.

[0193] [180] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 척삭동물에 도입될 때, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)를 각각이 A1 단편 영역의 카르복시 말단에서 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 야생형 시가 독소 퓨린-A1 단편 부위를 포함하는 모두를 제외하고, 세포-표적화 분자로만 구성된 제24 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자에 비하여 개선된 생체내 내성 및/또는 안정성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 세포독성이 없지만 분자 모이어티는 세포독성을 갖는다.

[0194] [181] 구체예 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역과 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 직접 또는 간접적으로 함께 연결된다.

[0195] [182] 구체예 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역은 적어도 하나의 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드를 포

함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이거나 또는 이를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 결합 영역은 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 폴리펩타이드를 포함한다: 자율 V_H 도메인, 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 나노바디, 낙타과 동물 유래 중쇄-항체 도메인(V_HH 또는 V_H 도메인 단편), 연골어류 유래 중쇄 항체 도메인(V_HH 또는 V_H 도메인 단편), 면역글로불린 신규항원수용체(IgNAR), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 항체 가변 단편(Fv), 상보적 결정 영역 3 단편(CDR3), 제한된 FR3-CDR3-FR4 폴리펩타이드(FR3-CDR3-FR4), Fd 단편, 소형 모듈 면역 제제(SMIP) 도메인, 항원-결합 단편(Fab), 아르마딜로 반복 폴리펩타이드(ArmRP), 피브로넥틴-유래 제10 피브로넥틴 유형 III 도메인(10Fn3), 테나신 유형 III 도메인(TNfn3), 안키린 반복 모티프 도메인, 저밀도-지단백질-수용체-유래 A 도메인(LDLR-A), 리포칼린(안티칼린), 쿠니츠 도메인, 단백질-A 유래 Z 도메인, 감마-B 결정체 유래 도메인, 유비퀴틴 유래 도메인, Sac7d 유래 폴리펩타이드(아피틴), Fyn 유래 SH2 도메인, 미니단백질, C형 렉틴-유사 도메인 스캐폴드, 조작된 항체 모방체, 및 결합 기능성을 보유하는 전술한 물질의 어느 유전자 조작된 대응물.

[0196] [183] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (i) 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 필적하는 촉매 활성 수준, (ii) 10,000피코몰 이하의 반-최고치 억제 농도 (IC_{50}) 값을 갖는 리보솜 억제 활성, 및/또는 (iii) 상당한 수준의 시가 독소 촉매 활성을 보일 수 있다.

[0197] [184] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 그 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A1 단편 또는 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 대조 세포-표적화 분자에 필적할 만한 세포내 라우팅 효율성을 나타낼 수 있고, 그리고/또는 세포의 엔도솜 시작 위치로부터의 소포체 및/또는 시토졸에 상당한 수준의 준세포 라우팅 활성을 나타낼 수 있다.

[0198] [185] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포로의 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여는 상기 세포-표적화 분자가 세포의 사멸을 야기할 수 있게 한다. 또 다른 구체예에서, 세포외 표적 생체분자의 존재 또는 수준에 대하여 상이한 세포 유형의 두 집단으로의 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여는, 상기 세포-표적화 분자가 세포독성 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포 유형에 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포 유형에 대한 CD_{50}보다 적어도 3배 또는 또는 그 이하의 CD_{50}으로 세포 사멸을 일으킬 수 있다. 특정 구체예에서, 그 구성원이 물리적으로 상기 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 세포의 제1 모집단으로의, 그리고 그 구성원이 상기 결합 영역의 어느 세포외 표적 생체분자에도 물리적으로 결합되지 않은 세포의 제2 모집단으로의 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여는, 상기 세포의 제1 모집단의 구성원에 대한 세포-표적화 분자의 세포독성 효과는 상기 세포의 제2 모집단의 구성원들에 상대적으로 적어도 3배 더 크다. 특정 구체예에서, 그 구성원이 물리적으로 상기 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 상당한 양으로 물리적으로 결합된 세포의 제1 모집단으로의, 그리고 그 구성원이 상기 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 상당한 양으로 물리적으로 결합되지 않은 세포의 제2 모집단으로의 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여는, 상기 세포의 제1 모집단의 구성원에 대한 세포-표적화 분자의 세포독성 효과는 상기 세포의 제2 모집단의 구성원들에 상대적으로 적어도 3배 더 크다. 특정 구체예에서, 표적 생체분자 양성 세포의 제1 모집단으로의, 그리고 그 구성원이 세포 표면에서 세포-표적화 분자의 결합 영역의 표적 생체분자를 상당한 양으로 발현하지 않는 세포의 제2 모집단으로의 본 발명의 세포-표적화 분자의 투여는, 상기 세포의 제1 모집단의 구성원에 대한 세포-표적화 분자의 세포독성 효과는 상기 세포의 제2 모집단의 구성원들에 상대적으로 적어도 3배 더 크다.

[0199] [186] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 300nM 또는 그 이하의 반-최고치 억제 농도(CD_{50}) 값을 갖는 세포독성을 보일 수 있고, 그리고/또는 상당한 수준의 시가 독소 세포독성을 보일 수 있다.

[0200] [187] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 MHC 클래스 I 분자에 의해 결합된 에피토프의 세포-표면 제시를 위하여 포매되거나 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달할 수 있다.

[0201] [188] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시 말단과 연관된(associated) 분자 모이어티를 포함한다. 특정의 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 결합 영역을 포함하거나 그 결합 영역만으로 구성된다. 특정의 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 적어도 하나의

아미노산을 포함하고, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 상기 분자 모이어티의 적어도 하나의 아미노산 잔기에 연결된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 분자 모이어티 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 융합되어 연속 폴리펩타이드를 형성한다.

[0202] [189] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시 말단과 결합된 세포독성 분자 모이어티를 더 포함한다. 특정의 구체예에서, 상기 세포독성 분자 모이어티는 세포독성제이며, 그 세포독성제의 예로는 당업자에게 공지되었고 그리고/또는 본 명세서에서 기술된 소분자 화학요법제, 항신생물제, 세포독성 항생제, 알킬화제, 항대사성 물질, 토포이소머라아제 억제제, 및/또는 튜불린 억제제 등이 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 세포독성 분자 모이어티는 10,000, 5,000, 1,000, 500 또는 200pM 미만의 농도에서 세포독성이다.

[0203] [190] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예서, 상기 결합 영역은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 세포외 표적 생체분자에 결합할 수 있다: CD20, CD22, CD40, CD74, CD79, CD25, CD30, HER2/neu/ErbB2, EGFR, EpCAM, EphB2, 전립선-특이 막 항원, 크립토(Cripto), CDCP1, 엔도글린, 섬유아세포 활성화 단백질, Lewis-Y, CD19, CD21, CS1/ SLAMF7, CD33, CD52, CD133, CEA, gpA33, 뮤신, TAG-72, 타이로신-단백질 키나아제 막횡단 수용체(ROR1 또는 NTRKR1), 탄산탈수효소 IX, 엽산 결합 단백질, 강글리오사이드 GD2, 강글리오사이드 GD3, 강글리오사이드 GM2, 강글리오사이드 Lewis-Y2, VEGFR, Alpha Vbeta3, Alpha5beta1, ErbB1/EGFR, Erb3, c-MET, IGF1R, EphA3, TRAIL-R1, TRAIL-R2, RANK, FAP, 테나신, CD64, 메소텔린, BRCA1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나아제, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, GAGE-1/2, BAGE, RAGE, NY-ESO-1, CDK-4, 베타-카테닌, MUM-1, 카스파제-8, KIAA0205, HPVE6, SART-1, PRAME, 암태아성 항원, 전립선 특이 항원, 전립선 줄기세포 항원, 인간 아스파르틸(아스파라기닐) 베타-수산화효소, EphA2, HER3/ErbB-3, MUC1, MART-1/MelanA, gp100, 티로시나아제 관련 항원, HPV-E7, 엡스타인바 바이러스 항원, Bcr-Abl, 알파-태아단백질 항원, 17-A1, 방광 종양 항원, CD38, CD15, CD23, CD45(단백질 타이로신 포스파타아제 수용체 유형 C), CD53, CD88, CD129, CD183, CD191, CD193, CD244, CD294, CD305, C3AR, FceRIa, 갈렉틴-9, IL-1R (인터류킨-1 수용체), mrp-14, NKG2D 리간드, 프로그램된-사멸 리간드 1(PD-L1), 시글렉-8, 시글렉-10, CD49d, CD13, CD44, CD54, CD63, CD69, CD123, TLR4, FceRIa, IgE, CD107a, CD203c, CD14, CD68, CD80, CD86, CD105, CD115, F4/80, ILT-3, 갈렉틴-3, CD11a-c, GITRL, MHC 클래스 I 분자, MHC 클래스 II 분자(선택적으로 펩타이드와 복합된), CD284(TLR4), CD107-Mac3, CD195(CCR5), HLA-DR, CD16/32, CD282(TLR2), CD11c, 및 상기 상기 어느 하나의 면역원성 단편.

[0204] [191] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 이황화 결합이 아닌 하나 이상의 공유 결합에 의해 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 직접 또는 간접적으로 연결된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 직접적으로 또는 간접적으로 융합되어 단일의 연속적인 폴리펩타이드를 형성한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다.

[0205] [192] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 최소 퓨린-절단 부위에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정의 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 최소 퓨린-절단 부위의 적어도 하나의 아미노산 잔기의 일부 또는 전부와 중첩되는 서열의 아미노-말단 절단이 아니다. 특정의 구체예에서, 상기 최소 퓨린-절단 부위에서의 돌연변이는 R/Y-x-x-R 퓨린 절단 모티프에서 아미노산 잔기의 아미노산 결실, 삽입 및/또는 치환이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 하나의 돌연변이를 포함하고, 그 돌연변이는 1) 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 또는 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 A 서브유닛의 248-251, 또는 2) 시가-유사 독소 2(SEQ ID NO:3)의 A 서브유닛의 247-250 또는 어느 시가 독소 A 서브유닛의 동등한 아미노산 서열 위치에 선천적으로 배치된영역 내에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 변경시킨다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 돌연변이는 비-양성으로 하전된 아미노산 잔기를 갖는 아르기닌 잔기의 아미노산 잔기 치환이다.

[0206] [193] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포에 도입될 때, 예를 들어, 각각이 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 모든 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소(들)를 제외한 세포-표적화 분자로만 이루어진 제25 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 세포독성에 필적하는 세포독성을 보일 수 있다.

[0207] [194] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 상기 결합 영역은 SEQ ID NO: 83-339의 어느 하나에 표시된 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 하기의 어느 하나에 의해 나타나는 폴리펩타이드를 포함하거나 그 폴리펩타이드만으로 필수적으로 구성된다: SEQ ID NO: 33, 64, 및

65 중 어느 하나의 아미노산 1-245; SEQ ID NO:40 또는 SEQ ID NO:80의 269-513; SEQ ID NO: 36, 66, 및 67 중 어느 하나의 아미노산 269-520 또는 269-521; SEQ ID NO: 47-119 및 176-248 중 어느 하나의 아미노산 1-232, 1-233, 1-234, 1-235, 1-236, 1-242, 1-243, 1-244, 1-245, 1-246, 1-252, 1-253, 1-254, 1-255, 또는 1-256; SEQ ID NO: 37-39, 68-79, 및 81 중 어느 하나의 아미노산 269-498 또는 269-499; SEQ ID NO: 34, 35, 41-56, 및 82 중 어느 하나의 아미노산 269-499, 269-512, 269-513, 또는 280-510.

[0208] [195] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예서, 결합 영역은 상기 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다.

[0209] [196] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 분자 모이어티는 A1 단편 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 분자 모이어티는 상기 결합 영역을 포함한다.

[0210] [197] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 대한 카르복시-말단에 위치하는 결합 영역 및/또는 분자 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역 및/또는 분자 모이어티의 질량은 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상이다.

[0211] [198] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 언급된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성(예를 들어, 세포독성 및/또는 세포내 라우팅)유지하는 한, 상기 결합 영역은 예를 들어, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 결합 영역을 포함한다.

[0212] [199] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 상기 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 언급된 적절한 수준의 시가 독소의 생물학적 활성을 유지하는 한, 상기 결합 영역은 예를 들어, 적어도 4.5kDa, 6kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 50kDa, 100kDa 또는 그 이상의 질량을 갖는 분자 모이어티와 같은, 비교적 큰 분자 모이어티 내에 포함된다.

[0213] [200] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 낮은 세포독성 역가를 보이고(즉, 특정의 양성 표적 세포 유형에 도입될 때, 1000nM, 500nM, 100nM, 75nM 또는 50nM의 세포-표적화 분자 농도에서 세포집단의 1% 세포사멸보다 더 강한 세포독성을 보일 수 없음), 세포에 도입될 때, 예를 들어 아미노-말단을 갖고, 제3 세포-표적화 분자의 아미노-말단 또는 그 근처에 위치하지 않는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 결합 영역을 포함하는 제26 세포-표적화 분자와 같은 대조 분자의 준세포 라우팅 효율성에 비해 세포외 공간으로부터 소포체 및/또는 시토졸의 세포내 구획까지의 보다 큰 준세포 라우팅 효율성을 보일 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 제26 세포-표적화 분자는 KDEL군의 어느 카르복시-말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프도 포함하지 않는다.

[0214] [201] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예서, 특정의 또 다른 구체예에서, 분자 모이어티는 자연적으로 발생하는 시가 독소의 시가 독소 A2 단편으로부터 유도된 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0215] [202] 본 발명의 구체예들은 어느 자연적으로 발생하는 시가 완전독소(holotoxin) 또는 시가 독소 A 서브유닛도 포함하려는 의도는 없다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 자역적으로 발생하는 시가 독소 B 서브유닛을 포함하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 천연 시가 독소 B 서브유닛의 기능적 결합 도메인을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된 어느 폴리펩타이드도 포함하지 않는다. 오히려, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 시가 독소 A 서브유닛 유래 영역들은 세포-표적화를 효과적으로 수행하기 위하여 이종 결합 영역과 기능적으로 연관되어 있다.

[0216] [203] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역은 아미노산 잔기 19-183에 상응하는 인간 CD4의 단편을 포함하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 결합 영역은 타입 I 막횡단 당단백질인 인간 CD4의 단편을 포함하지 않는다. 또 다른 특정의 구체예에서, 결합 영역은 인간 면역 세포 표면 공수용체(co-receptor)의 단편을 포함하지 않는다.

[0217] [204] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 면역 세포 표면 수용체의 단편을 포함하는 카르복시-말단 결합 영역을 포함하지 않는다.

[0218] [205] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 효과 작동체 폴리펩타이드는 적어도 2개의 포매되거나 삽입된 이종 에피토프를 포함한다.

[0219] [206] 구체예 세트 #1 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 다음의 세트들로부터 선

택되는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 상대적으로 아미노산 잔기 치환들을 포함하지 않는다 : (1) R248H 및 R251H; (2) R248G 및 R251G; (3) A246G, S247A, A253G, 및 S254A; 그리고 (4) A246G, S247A, R248G, R251G, A253G, 및 S254A.

[0220] [207] 구체예 세트 #1 내지 #11의 특정 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에서 247-252에 선천적으로 위치한 영역의 결실을 포함하지 않는다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에서 245-247 및 253-255에 선천적으로 위치한 영역의 결실을 포함하지 않는다.

[0221] [208] 구체예 세트 #1 내지 #11의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 효소 활성을 변화시키는 시가 독소군의 구성원의 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 상대적으로 하나 이상의 돌연변이를 포함하며, 상기 돌연변이는 하나 이상의 아미노산 잔기 결실, 삽입, 또는 치환으로부터 선택된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 상대적인 돌연변이는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 세포독성 활성을 축소 또는 제거하지만, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예를 들어 세포내재화 촉진 및/또는 특정 세포내 구획으로의 세포내 라우팅 지시(directing)와 같은, 하나 이상의 다른 시가 독소 작동체 기능을 유지한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 자연적으로 발생하는 A 서브유닛에 상대적인 돌연변이는, 예를 들어, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3 내의 A231E, R75A, Y77S, Y114S, E167D, R170A, R176K, 및/또는 W203A와 같은, 적어도 하나의 아미노산 잔기 치환으로부터 선택된다.

[0222] [209] 구체예 세트 #1 내지 #11의 특정 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 다음과 같은 것들을 할 수 있다: (i) 시토졸, 소포체, 및 리소좀으로부터 선택된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 준세포 구획으로의 라우팅; (ii) 초기 엔도솜 구획으로부터 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 프로테아좀(proteasome)으로 에피토프의 세포내 전달; 및/또는 (iii) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 초기 엔도솜 구획으로부터 MHC 클래스 I 분자로 에피토프의 세포내 전달. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 표면상의 MHC 클래스 I 분자에 의한 제시를 위한 CD8+ T-세포 에피토프의 세포내 전달이 가능하다.

[0223] [210] 특정 구체예에서, 본 발명의 분자는 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 카르복시 말단 및/또는 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시 말단 위치에 항원 및/또는 이종 CD8+, T-세포 에피토프-펩타이드를 나타내는 어느 추가적인 외인성 물질도 포함하지 않는다.

[0224] [211] 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역은 리간드를 포함하지 않는다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역은 케모카인 또는 TNF-관련 세포자멸사 유발 리간드(TRAIL) 또는 그의 수용체 결합 단편을 포함하지 않는다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역은 인간 케모카인 또는 인간 TRAIL 또는 그의 수용체 결합 단편을 포함하지 않는다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 면역글로불린형 결합 영역은 리간드 또는 그의 수용체 결합 단편을 포함하지 않는다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 면역글로불린형 결합 영역은 케모카인 또는 TNF-관련 세포자멸사 유발 리간드(TRAIL) 또는 그의 수용체 결합 단편을 포함하지 않는다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역은 인간 CC 케모카인 또는 그의 수용체 결합 단편을 포함하지 않는다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역은 인간 CC 케모카인 CCL2(Bose S, Cho J et al., Arch Pharm Res 36: 1039-50 (2013) 참조)를 포함하지 않는다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역은 인간 CC CCL2 또는 그의 수용체 결합 단편 및 StxA의 아미노산 75-247로 이루어진 카르복시 말단 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하지 않는다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 이어서, 결합 영역은 StxA(SEQ ID NO:2)의 아미노산 75-247로 이루어진 카르복시 말단 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 융합된 인간 CC 케모카인 CCL2 또는 이의 수용체 결합 단편을 포함하지 않는다. 구체예 세트 #2 내지 #11의 특정 구체예에서, 결합 영역은 인간 TRAIL 또는 그의 수용체 결합 단편을 포함하지 않는다.

[0225] [212] 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 중 어느 하나 및/또는 본 발명의 상기 세포-표적화 분자 중 어느 하나; 및 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제(excipient) 또는 운반체(carrier)를 포함하는 약학적 조성물이 있다.

[0226] [213] 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 상기 세포-표적화 분자들 중 어느 하나 및 검출 촉진제를 포함하는 진단 조성물이 있다. 특정의 또 다른 구체예는 상기 검출 촉진제가 이종 에피토프이고 상기 세포-표적화 분자가 이종 에피토프를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자이다.

[0227] [214] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 넘어서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및 그의 조성물, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자를 인코딩할 수 있는 폴리뉴클레오타이드, 뿐만 본 발명의 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터 및 본 발명의 어느 폴리뉴클레오타이드 및/또는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포도 본 발명의 범위 내에 있다. 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포들은 예를 들어, 재조합 발현으로 본 발명의 분자 또는 그의 폴리펩타이드 구성요소 또는 그의 단편을 생산하기 위한 방법에서 사용될 수 있다.

[0228] [215] 본 발명의 특정 구체예 중에는 세포를 본 발명의 상기 세포-표적화 분자 또는 본 발명의 상기 약학적 조성물 중 어느 것과 접촉시키는 단계를 포함하는 세포 사멸 방법이 있다. 특정 구체예에서, 상기 세포(들)를 접촉시키는 단계는 시험관 내외(*in vitro*)에서 일어난다. 특정 다른 구체예에서, 상기 세포(들)를 접촉시키는 단계는 체내(*in vivo*)에서 일어난다. 세포 사멸 방법의 또 다른 구체예에 있어서, 상기 방법은 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자의 세포외 존재 및/또는 세포외 표적 생체분자의 발현의 수준에 대하여 상이한 세포의 혼합물에 접촉할 때에 세포(들) 및/또는 세포 유형을 다른 세포(들) 및/또는 세포 유형보다 우선적으로 선택적으로 사멸시킬 수 있다.

[0229] [216] 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학적 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자의 질병, 장애 및/또는 질환을 치료하는 방법을 더 제공한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 상기 방법을 사용하여 치료하게 될 질병, 장애 또는 질환은 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애 또는 미생물 감염으로부터 선택된다. 이러한 방법의 특정 구체예에서, 치료될 암은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 골암, 유방암, 중추/말초 신경계 암, 소화기암, 생식세포암, 선암, 두경부암, 혈액암, 신장-요로 암, 간암, 폐/흉막암, 전립선암, 육종, 피부암 및 자궁암. 이러한 방법의 특정 구체예에 있어서, 치료될 면역 장애는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환과 관련된 면역 장애이다: 아밀로이드증, 강직성 척추염, 천식, 크론병, 당뇨병, 이식 거부반응, 이식편대숙주 질환, 하시모토 갑상선염, 용혈성 요독 증후군, HIV 관련 질병, 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 결절성 다발성 동맥염, 다발성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 피부경화증, 패혈성 쇼크, 쇼그렌 증후군, 궤양성 대장염 및 혈관염.

[0230] [217] 암, 종양, 성장 이상 및/또는 면역 장애의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 어느 조성물의 사용도 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 특정 구체예 중에는 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애 및/또는 미생물 감염의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 그의 약학적 조성물이 있다. 본 발명의 특정 구체예 중에는 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애, 또는 미생물 감염의의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에서의 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 그의 약학적 조성물의 용도가 있다.

[0231] [218] 본 발명의 상기 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 추가적인 외인성 물질의 세포내 전달을 위하여 활용될 수 있다. 또한, 본 발명은 시험관내 또는 체내의 세포(들)를 본 발명의 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및/또는 진단 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 외인성 물질을 세포(들)의 내부로 전달하는 방법을 제공한다. 본 발명은 환자에 있어서 외인성 물질을 세포(들)의 내부로 전달하는 방법 또한 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 세포-표적화 분자(세포독성 활성이 있든 없든)를 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 표적 세포는 상기 세포-표적화 분자와 물리적으로 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된다.

[0232] [219] 본 발명의 특정 구체예 중에는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 의해 제시될 수 있는 T-세포 에피토프를 세포내로 전달하는 방법이 있으며, 상기 방법은 세포를 이종 T-세포 에피토프 및/또는 그의 조성물(예를 들어, 본 발명의 약학적 또는 진단 조성물)과 관련된 본 발명의 세포-표적화 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0233] [220] 본 발명의 특정 구체예 중에는, 척삭동물 내에서 조직 유전자자리(tissue locus)를 "시딩(seeding)"하는 방법이 있는며, 상기 방법은 본 발명의 세포-표적화 분자, 본 발명의 약학적 조성물 및/또는 본 발명의 진단 조성물을 상기 척삭동물에 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 조직 유전자자리를 "시딩"하기 위한 본 발명의 방법은 악성의, 병든, 또는 염증이 생긴 조직을 포함하는 조직 유전자자리를 "시딩"하기 위한 것이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 조직 유전자자리를 "시딩"하기 위한 본 발명의 방법은 병든 조직, 종양 덩어리(mass), 암종, 종양, 감염된 조직, 또는 비정상적인 세포 덩어리로 이루어진 군으로부터 선택된 조직을 포함하는 조직 유전자자리를 시딩하기 위한 것이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 조직 유전자자리를 시딩하기 위한 방법은 MHC 클래스 I 복합체에서 세포-표적화 분자의 표적 세포에 의해 선천적으로 제시되지 않는 펩타이드, 표적 세포에 의해 발현된 어느 단백질 내에서도 선천적으로 존재하지 않는 펩타이드, 표적 세포의 단백체 내에 선천적으로 존재하지 않는 펩타이드, 시딩될 부위의 세포외 미세 환경(microenvironment)에 선천적으로 존

재하지 않는 펩타이드, 및 표적될 종양 덩어리 또는 감염된 조직 부위에 선천적으로 존재하지 않는 펩타이드로 이루어진 군으로부터 선택된 이종 T-세포 에피토프를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자, 본 발명의 약학적 조성물 또는 진단 조성물을 척삭동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0234] [221] 질병, 장애 및/또는 질환의 진단, 예측(prognosis) 및/또는 특성화를위한 본 발명의 어느 조성물의 사용도 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 특정 구체예 중에는 질병, 장애, 또는 질환의 진단, 예측, 또는 특성화에 유용한 정보 수집을 위하여, 검출 촉진제 및/또는 본 발명의 조성물(예를 들어, 진단 조성물)을 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자를 사용하는 방법이 있다. 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 진단 조성물을 사용하여 세포(또는 그의 세포내 구획)를 검출하는 방법이 있으며, 상기 방법은 세포를 상기 세포-표적화 분자 및/또는 진단 조성물과 접촉시키고, 상기 세포-표적화 분자 및/또는 진단 조성물의 존재를 검출하는 단계를 포함한다. 특정 구체예에서는, 세포(들)와 접촉하는 단계는 시험관 내에서 일어난다. 특정 구체예에서는, 상기 세포(들)와 접촉하는 단계는 체내에서 일어난다. 특정 구체예에서는, 상기 세포(들)를 검출하는 단계는 시험관 내에서 일어난다. 특정 구체예에서는, 상기 세포(들)를 검출하는 단계는 체내에서 일어난다. 특정의 또 다른 구체예에서는, 상기 방법은 유기체에 세포-표적화 분자를 투여한 후에 하나 이상의 영상화 절차를 사용하여 상기 유기체에서 세포-표적화 분자의 위치를 검출하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된대로 검출 촉진제를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자는 본 발명의 관련된 약학적 조성물에 의하여 잠재적으로 치료될 수 있는 질병을 특징짓는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자 및 그의 조성물(예를 들어, 본 발명의 약학적 조성물 및 진단 조성물) 및 본 발명의 방법은 환자가 본 발명의 약학적 조성물에 반응하는 군에 속하는가를 결정하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자 및 그의 조성물은 세포 표면상에서 전달된 이종 에피토프-펩타이드를 제시하는 세포를 식별하고 그리고/또는 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달된 이종 에피토프-펩타이드를 제시하는 세포를 함유하는 개체를 식별하는데 사용될 수 있다.

[0235] [222] 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 분자를 생산하는 방법이 있으며, 상기 방법은 예를 들어 *P. magnus*로부터의 단백질 L 또는 그의 유도체 및 그의 결합 도메인 단편과 같은 박테리아 세포벽 단백질 도메인 상호 작용을 이용하여 본 발명의 분자 또는 그의 폴리펩타이드 성분을 정제하는 단계를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 방법의 정제 단계는 SEQ ID NO: 6-32 및 340-383에 제시된 폴리펩타이드 중 어느 하나를 포함하거나 또는 그를 포함하여 이루어진 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 방법의 정제 단계는 SEQ ID NO: 43-82 및 439-513에 제시된 폴리펩타이드 중 어느 하나를 포함하거나 또는 그를 포함하여 이루어진 세포-표적화 분자를 포함한다.

[0236] [223] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정 구체예는 면역원 또는 척삭동물의 면역화 및/또는 예방접종을 위한 면역원의 구성요소로서 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 구체예 중에는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 사용하여 척삭동물을 면역화하는 방법이 있으며, 상기 방법은 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 척삭동물에게 투여하는 것을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 6-32 및 340-383에 제시된 폴리펩타이드의 어느 하나를 포함하거나 또는 그를 포함하여 이루어진다.

[0237] [224] 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 조성물을 포함하는 키트, 및 선택적으로 사용설명서, 추가 시약(들) 및/또는 약학적 전달 장치(들)가 있다. 상기 키트는 샘플 또는 대상에서 세포의 유형(예를 들어 종양 세포)을 검출하기 위한 시약 및 다른 도구들을 더 포함할 수 있다.

[0238] [225] 본 발명의 이러한 그리고 이 외의 특징, 측면 및 이점들은 아래의 설명, 첨부된 청구항 및 첨부된 그림들과 관련하여 더욱 잘 이해될 것이다. 본 발명의 앞서 언급된 요소들은 이하에서 합성 또는 제거에 반대하는 어느 서술도 없이 본 발명의 다른 구체예들을 만들기 위해 개별적으로 조합되거나 자유롭게 제거될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0239] [226] **도 1**은 본 발명의 모범적인 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드 (번호 1 ~ 5) 및 그를 포함하는 세포-표적화 분자를 나타낸다(예를 들어, "2/3"는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 2 또는 3을 나타냄). 도 1의 모범적인 분자의 묘사는 본 발명의 제한된 세트의 구조적 특징의 특정의 일반적인 배치를 설명하기 위한 것이다. 이러한 모범적인 분자들은 본 발명의 분자의 어느 구조적 특징 및/또는 구성요소의 배치에 대해서도 완전히 최종적인 것은 아니며 또한 그렇게 해석되어서도 안 된다는 것으로 이해되어야 한다. 도 1의 도해에서 도시된 상대적인 크기, 위치, 또는 특성의 수 등은 간소화되었다. 예를 들어, 포매된 이종 에피토프의 상대적인 위치 및 내인성 에피토프 영역의 파괴는 고정되지 않았다. 유사하게, 포매된 이종 에피토프의 총 개수와 내인성 에피토프 영역들의 파괴는 고정되지 않았다. 본 발명의 분자의 특정 구체예는 단일, 시가 독소 작동체 폴리펩타

이드에서, 예를 들어 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 이상의 영역의 파괴와 같은, 다수의 파괴된 내인성 에피토프 영역을 포함하며; 이러한 파괴된 내인성 에피토프 영역은 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단 영역의 퓨린-절단 모티프와 중첩되거나 또는 그 안에 있는 파괴를 포함하여, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 전체에 걸쳐 분포될 수 있다(하기의 표 8 참조). 본 발명의 특정 구체예는, 예를 들어, 어느 파괴된 퓨린-절단 부위 모티프에 대한 카르복시-말단 위치에서, 시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단 또는 그 유도체의 카르복시-말단에 대한 카르복시-말단인 내인성 에피토프 영역의 파괴를 포함한다. 도 1의 도해는 본 발명의 어느 구체예에서의 분자 구조의 상대적인 크기에 대한 어느 정보도 정확하게 도시하기 위해 의도된 것은 아니다.

[227] **도 2**는 시험관 내에서 그리고 일정 범위의 농도에 걸친 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자의 단백질 합성 억제 활성을 그래프로 보여준다. 각각의 샘플 분자에 대해, 분석법을 실행하는 동안 상대적인 발광 단위(RLU)로 나타낸 루시페라아제의 발광 강도는 피코몰로 실험된 세포-표적화 분자의 농도의 밑이 10(base 10)인 로그 값에 대해 그래프에 표시되었다(plotted). 이러한 모범적인 세포-표적화 분자들은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소가 야생형 시가 독소 A1 서브유닛 단편 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 부위(SLT-1A-FR(SEQ ID NO:5))를 포함한다는 것 외에는 야생형 시가 독소 A1 서브유닛 단편으로 이루어진 "대조(control)" 세포-표적화 분자에 필적하는 리보솜 억제 활성을 보였다. 도 2는, 예를 들어 탈면역 치환 및 포매된 이종 T-세포 에피토프와 같은 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드에 대한 모범적인 변경(alteration)이 시가 독소 촉매 활성을 현저하게 손상시키지 않았음을 보여준다.

[228] **도 3-7 및 9-10**은 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::scFv-(n)이 "대조" 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-(n)에 필적하는 세포-표적화 세포독성을 보이는 것을 그래프로 보여주며, 그의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소는 그의 시가 독소 A1 서브유닛 단편 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 부위(SLT-1A-FR(SEQ ID NO:5))를 포함한다는 것 외에는 야생형 시가 독소 A 서브유닛 단편으로 이루어진다. 각각의 세포 유형에 대한 표적 양성 세포의 퍼센트 생존력은 각 세포에 투여된 세포-표적화 분자 농도의 밑이 10인 로그 값에 대해 그래프에 표시되었다.

[229] **도 3**은 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44)이 2개의 상이한 세포 유형에 대해 "대조" 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34)에 필적하는 세포독성을 보였음을 그래프로 나타낸다.

[230] **도 4**는 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44)이 표적 양성 세포 유형에 대해 "대조" 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34)에 필적하는 세포독성을 보였음을 그래프로 나타낸다. scFv-1의 표적 생체분자의 세포 표면 발현에 대한 세포-표적화의 특이성은 세포주 음성(cell line negative)으로 동일한 분석법을 사용하여 나타냈다. 세포주 H에 대한 도 4에서, 표적 음성 세포의 퍼센트 생존력은 세포에 투여된 세포-표적화 분자 농도의 밑이 10인 로그 값에 대해 그래프에 표시되었다. 도 4는 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44)이 실험된 농도에서는 표적 음성 세포 유형에 대해 세포독성을 보이지 않았음을 보여준다.

[231] **도 5**는 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보10::scFv-1(SEQ ID NO:47), SLT-1A-콤보16::scFv-1(SEQ ID NO:52), 및 SLT-1A-콤보19::scFv-1(SEQ ID NO:55)이 2개의 상이한 세포 유형에 대해 "대조" 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34)에 필적하는 세포독성을 보였음을 그래프로 나타낸다.

[232] **도 6**은 SLT-1A-콤보17::scFv-1(SEQ ID NO:53)이 세포주 A에 대해서는 "대조" 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34)에 필적하는 세포독성을 보인 반면, SLT-1A-콤보17::scFv-1(SEQ ID NO:53)이 세포주 B에 대해서는 대조군과 비교하여 약화된 세포독성을 보였음을 그래프로 나타낸다. 도 6은 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보18::scFv-1(SEQ ID NO:54)이 100nM 농도에서 실험된 두 가지 세포 유형 모두에 대해 세포독성을 보이지 않았음을 나타낸다. 세포-표적화 분자 대신 표적화되지 않은 야생형 시가 독소 A1 단편에 대한 이 분석법의 세포독성 결과 또한 제시된다.

[233] **도 7**은 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보2::scFv-2(SEQ ID NO:58)가 세포주 B 및 G에 대해서는 "대조" 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-2(SEQ ID NO:35)에 필적하는 세포독성을 보인 반면, SLT-1A-콤보2::scFv-2(SEQ ID NO:58)가 세포주 A에 대해서는 대조군과 비교하여 약간 약화된 세포독성을 보였음을 그래프로 나타낸다. 도 7은 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보13::scFv-2(SEQ ID NO:62)가 대조군에 비해 3가지의 세포 유형에 대해 매우 약화된 세포독성을 보였음을 나타낸다.

[234] **도 8**은 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자 scFv-3::SLT-1A-콤보5(SEQ ID NO:64) 및 scFv-3::SLT-

1A-콤보6(SEQ ID NO:65)이 2개의 상이한 표적 양성 세포 유형에 대해 시가 독소 A 서브유닛 구성요소가 야생형 시가 독소 A 서브유닛 단편이었던 "대조" 세포-표적화 분자 scFv-3::SLT-1A-WT(SEQ ID NO:33)에 필적하는 세포독성을 보였음을 그래프로 나타낸다. 2개의 상이한 세포 유형에 대한 표적 양성 세포의 생존력은 세포에 투여된 세포-표적화 분자 농도의 밑이 10인 로그 값에 대해 그래프에 표시되었다. 세포주 B에 있어서, scFv-3::SLT-1A-콤보5(SEQ ID NO:64) 및 scFv-3::SLT-1A-콤보6(SEQ ID NO:65) 모두 CD_{50} 값으로 측정된 대조군의 동등한 수준보다 낮은 세포독성 역가(potency)를 보였다. scFv-3의 표적 생체분자의 세포 표면 발현에 대한 세포-표적화의 특이성은 세포주 음성으로 동일한 분석법을 사용하여 나타냈다. 세포주 A에 대한 도 8에서, 표적 음성 세포의 퍼센트 생존력은 세포에 투여된 세포-표적화 분자 농도의 밑이 10인 로그 값에 대해 그래프에 표시되었다. 도 8은 세포-표적화 분자 scFv-3::SLT-1A-콤보5(SEQ ID NO:64) 및 scFv-3::SLT-1A-콤보6(SEQ ID NO:65)이 대조군에 필적하는 표적 음성 세포 유형에 대한 표적되지 않은 세포독성을 보였음을 보여준다.

[235] **도 9**는 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-4(SEQ ID NO:66) 및 SLT-1A-콤보14::scFv-4(SEQ ID NO:67)가 표적 양성 세포 유형에 대해 "대조" 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-4(SEQ ID NO:36)에 필적하는 세포-표적화된 세포독성을 보였음을 그래프로 나타낸다. scFv-4의 표적 생체분자의 세포 표면 발현에 대한 세포-표적화의 특이성은 세포주 음성으로 동일한 분석법을 사용하여 나타냈다. 세포주 E에 대한 도 9에서, 표적 음성 세포의 퍼센트 생존력은 세포에 투여된 세포-표적화 분자 농도의 밑이 10인 로그 값에 대해 그래프에 표시되었다. 도 9는 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-4(SEQ ID NO:66) 및 SLT-1A-콤보14::scFv-4(SEQ ID NO:67)가 대조군에 필적하는 표적 음성 세포 유형에 대한 표적되지 않은 세포독성을 보였음을 보여준다.

[236] **도 10**은 모범적인 세포표적화 분자 SLT-1A-콤보8::scFv-5(SEQ ID NO:69)가 표적양성 세포 유형에 대해 "대조" 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-5 (SEQ ID NO:37)에 필적하는 세포-표적화된 세포독성을 보였음을 그래프로 나타낸다. 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보9::scFv-5(SEQ ID NO:70)가 이 세포주에 대해 대조군에 비해 약화된 세포독성을 보였고, 그리고 SLT-1A-콤보11::scFv-5(SEQ ID NO:71)는 대조군에 비해 매우 낮은 세포독성 역가를 보였다.

[237] **도 11 내지 도 12**는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소가 그의 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 부위(SLT-1A-FR(SEQ ID NO:5))를 포함한다는 것 외에는 야생형 시가 독소 A1 서브유닛 단편으로 이루어진 "대조(control)" 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-(n)에 비교하여 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::scFv-1에 의해 유발된 카스파제 활성을 그래프로 보여준다. 퍼센트 카스파제 활성은 세포에 투여된 세포-표적화 분자 농도의 밑이 10인 로그 값에 대해 그래프에 표시되었다. 도 11 내지 도 12는 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44), SLT-1A-콤보14::scFv-1(SEQ ID NO:50), 및 SLT-1A-콤보7::scFv-7(SEQ ID NO:81)이 실험된 적어도 하나의 세포주에 대해 대조 세포-표적화 분자에 필적하는 카스파제 활성을 유발하였음을 보여준다.

[238] **도 13**은 시가 독소 A1 단편을 인식하는 3가지 상이한 항체를 사용하여 변성화 조건하의 웨스턴 블롯 분석에 의한 본 발명의 모범적인 세포표적화 분자 및 대조 세포-표적화 분자의 상대적인 항원성을 보여준다. 도 13은 복수의 동형(replicate) 겔 및 막의 사진을 보여준다. "MW 마커"라고 표시된 첫 번째 레인(lane)은 단백질 분자량 래더(ladder)의 이동 패턴을 보여주며, 각각의 래더 단백질 밴드의 대략적인 크기는 킬로돌턴(kDa)으로 표시되어 있다. 1-4로 번호가 붙은 레인에 로딩되고(loaded) 실행된 샘플은 도면 범례에 표시되었다: #1) SLT-1A::콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44); #2) SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34); #3 SLT-1A::콤보14::scFv-1(SEQ ID NO:50); 및 SLT-1A::콤보10::scFv-1(SEQ ID NO:47). 상단 패널은 쿠마시-염색된(Coomassie-stained) 동형 겔의 사진을 보여주고, 상단으로부터 두 번째 패널은 α-SLT-1A pAb1로 검침(probed)된 동형 막의 사진을 보여주며, 상단으로부터 세 번째 패널은 α-SLT-1A pAb2로 검침된 복제 막의 사진을 보여주며, 상단으로부터 마지막 사진은 α-StxA mAb1로 검침된 복제 막의 사진을 보여준다. 도 13은 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44), SLT-1A-콤보10::scFv-1(SEQ ID NO:47), 및 SLT-1A-콤보14::scFv-1(SEQ ID NO:50) 각각이 이 분석법에서 대조 분자 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34)에 비해 감소된 항원성을 가졌음을 보여준다.

[239] **도 14**는 시가 독소 A1 단편을 인식하는 2개의 상이한 항체들을 사용한 ELISA 분석에 의한 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자 및 대조 세포-표적화 분자의 상대적인 항원성을 그래프로 보여준다. 정규화된 ELISA 흡광도 신호는 대조 분자 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34)의 백분율로서 그래프로 나타냈다. 도 14는 모범적인 세포표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44), SLT-1A-콤보10::scFv-1(SEQ ID NO:47), 및 SLT-1A-콤보14::scFv-1(SEQ ID NO:50) 각각이 이 분석법에서 대조군에 비해 감소된 항원성을 가졌음을 보여준다.

[240] **도 15 내지 16**은 포유류 모델로부터 채집된 혈청으로부터 측정되고, 그리고 각각의 동물의 혈청에서 투여

된 시가 독소 A 서브유닛 유래 분자를 인식하는 항체의 양을 검출하기 위해 용액내(in-solution) ELISA를 사용하는 본 발명의 모범적인 세포표적화 분자의 상대적인 항원성을 그래프로 보여준다. 상대적인 비교를 위해 사용된 기준 세포표적화 분자들은 SLT-1A-FR::scFv-(n)이었으며, 그의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소는 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-FR(SEQ ID NO:5)으로 구성되었다. 본 발명의 세포-표적화 분자가 투여된 동물 치료군 각각에 대하여, SLT-1A-FR::scFv-(n) 대조 분자 치료군의 퍼센트 값은 주어진 시점에서 세포-표적화 분자 치료군에 있는 모든 대상에 대한 평균 ELISA 신호를 SLT-1A-FR::scFv-(n) 대조 치료군에 있는 대상들의 평균 ELISA 신호로 나누는 것으로 계산되었다. 각각의 실험 치료군에 대한 기준 퍼센트 값은 Y 축에, 그리고 혈청 채집일은 X 축에 그래프로 나타내었다. 도 15 내지 16의 기호들은 표시된 군에 있는 각각의 대상들에 대한 평균 신호를 나타내며, 그리고 에러 바는 표시된 시점에서 군 내의 대상에 대한 평균의 표준 오차를 나타낸다. 도 15 내지 16은 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보1::scFv-1(SEQ ID NO:43), SLT-1A-콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44), SLT-1A-콤보10::scFv-1(SEQ ID NO:47), SLT-1A-콤보12::scFv-1(SEQ ID NO:49), SLT-1A-콤보15::scFv-1(SEQ ID NO:51), SLT-1A-콤보16::scFv-1(SEQ ID NO:52), SLT-1A-콤보19::scFv-1(SEQ ID NO:55), SLT-1A-콤보10::scFv-2(SEQ ID NO:61), 및 SLT-1A-콤보22::scFv-2(SEQ ID NO:63)가 이 분석법에서 적절한 대조 분자 SLT-1A-FR::scFv-(n)(SEQ ID NO:34 또는 35)에 상대적으로 감소된 항원성을 보였음을 보여준다.

[241] **도 17**은 야생형 퓨린-절단 부위를 가진 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 거의 동일한 세포독성 세포-표적화 분자(SLT-1A-WT::scFv-9)와 비교되는, 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-9의 퓨린 절단 저항성을 보여준다. 도 17은 정제, 재조합, 인간 퓨린 또는 다양한 음성 대조 조건(negative control conditions)으로 처리된 단백질 샘플의 전기영동 후 쿠마시-염색된 폴리아크릴아미드 겔을 보여준다. 겔의 레인들은 번호가 붙어 있으며, 상기 도면 범례는 샘플을 겔에 로딩하기전의 각의각 세포-표적화 분자 샘플의 전처리 조건을 표시한다: 섭씨(℃) 온도, 시간(hours) 단위의 전처리 지속시간, 및 상기 세포-표적화 분자의 마이크로그램(㎍) 당 첨가된 퓨린 활성 단위(U)의 양("U/㎍ 퓨린"으로 표지) 또는 0 U/㎍ 첨가에 대한 "퓨린 없음(no furin)"으로 나타내는 퓨린 첨가 여부. "MW 마커(Marker)" 표시된 첫 번째 레인은 단백질 분자량 래더의 이동 패턴을 보여주며, 각각의 래더 단백질 밴드의 대략적인 크기는 킬로돌턴(kDa)으로 표시되어 있다. 도면 범례는 어느 시가 독소 작동체 영역이 레인별로 각각의 세포-표적화 분자 샘플에 존재하는가를 나타내며, 그는 1) 야생형 퓨린 부위(WT)이거나 또는 2) 파괴된 퓨린 모티프(FR)이다. 처리된 샘플은 30℃에서 30시간 동안 세포-표적화 분자의 마이크로그램 당 0.5 퓨린 활성 단위("U/㎍ 퓨린)가 적용되었다(subjected to). 도 17은 SLT-1A-FR::scFv-9가 30℃에서 SLT-1A-FR::scFv-9의 마이크로그램 당 0.5 퓨린 활성 단위에 대하여 저항성을 가졌음을 보여준다.

[242] **도 18**은 표적 음성 세포와 비교하여 표적 양성 세포에 대한 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자(SEQ ID NO:82)의 특이적 결합을 그래프로 보여준다. 세포에 결합하는 세포-표적화 분자의 양은 통합적인 평균 형광 강도(iMFI)로 계산되었고 그리고 세포-표적화 분자의 농도에 대하여 그래프로 나타내었다. 시험된 2개의 표적 양성 세포 유형에 대하여 선을 생성하기 위해 데이터의 곡선 맞춤(curve fitting)이 사용되었다.

[243] **도 19**는 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자 또는 매개체-유일(vehicle only) 대조 샘플을 받은 후 쥣과 이종이식 모델의 대상군에 대한 시간 경과에 따른 인간 종양의 총량(burden)의 변화를 그래프로 보여준다. 광자/초 단위로 전신 생물발광(whole body bioluminescence)으로서 측정된 종양 총량이 시간(종양 이식 후 일수)에 대한 그래프로 나타내었다. 세포-표적화 분자 SLT1-A-콤보7::αCD38-scFv-1(SEQ ID NO:82)의 투여는 매개체-유일 대조군에서 관찰되는 종양 총량의 증가를 방지하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0240] [244] 본 발명은 예시적이고 제한하지 않는 구체예들 및 첨부된 도면들을 참고로 하기에 상세히 설명된다. 그러나 본 발명은 다양한 상이한 형태로 구체화될 수 있고, 따라서 하기 설명되는 구체예들은 제한적인 의미로 해석되어서는 안된다. 오히려, 본 구체예들은 본 발명의 개시를 완벽하게 하고 당업자에게 본 발명의 영역을 설명할 목적으로 제공된다.

[0241] [245] 본 발명을 보다 쉽게 이해하도록, 하기에 용어들을 정의하였다. 부수적인 정의도 본 명세서에 설명하였다.

[0242] [246] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 관사(a, an, the)는 별도의 설명이 없는 한 일반 관사의 의미를 갖는다.

[0243] [247] 명세서 및 특허청구범위에 사용된 "및/또는(and/or)"은 A 및 B인 경우에, A 및 B 중에서 최소한 하나를 의미한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 "및/또는"은 두 종 이상일 때, 한 예로 A,B 및 C인 경우일 때, 이들 중 최소한 하나 또는 적어도 하나의 A, B 또는 C(각 종은 단수 또는 복수의 가능성이 있음)의 어느 조합의 최소한 하나를 의미한다.

[0244] [248] 본 명세서에서, "포함" 또는 "포함하는" 등의(comprise, comprises, comprising) 표현은 열거된 요소를 포함하는 것으로 해석되지만, 열거되지 않은 다른 요소(들)를 배제하는 것이 아니다.

[0245] [249] 본 명세서에서, "포함하는(including)"은 "포함하지만 이에 제한되지 않는(including but not limited to)"의 의미로 사용되며, 이 둘은 교대해서 사용될 수 있다.

[0246] [250] "아미노산 잔기(amino acid residue)" 또는 "아미노산(amino acid)"이란 용어는 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드에 결합된 아미노산을 포함한다. "폴리펩타이드"는 아미노산 또는 아미노산 잔기의 폴리머를 포함한다. "폴리펩타이드 서열"은 폴리펩타이드를 물리적으로 구성하는 일련의 아미노산 또는 아미노산 잔기를 의미한다. "단백질"은 하나 이상의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 "사슬(chains)"로 이루어진 거대분자이다. "펩타이드"는 총 약 15 내지 20개보다 작은 아미노산 잔기로 이루어진 작은 폴리펩타이드를 의미한다. "아미노산 서열"은 길이에 따라 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 물리적으로 구성하는 일련의 아미노산 또는 아미노산 잔기를 의미한다. 별도의 설명이 없는 한, 여기서 설명하는 폴리펩타이드 및 펩타이드 서열은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단까지의 순서를 나타내어 왼쪽에서부터 오른쪽으로 기재된다.

[0247] [251] "아미노산", "아미노산 잔기", "아미노산 서열" 또는 "폴리펩타이드 서열"이란 용어는 자연적으로 발생하는 아미노산(L 및 D 입체이성질체를 포함)을 포함하고, 달리 제한되지 않는 한, 셀레노시스테인, 피롤리신, N-포르밀메티오닌, 감마-카르복시글루탐산염, 히드록시프롤린하이푸신, 피로글루탐산, 및 셀레노메티오닌과 같은 자연적으로 발생하는 아미노산과 유사한 방법으로 기능할 수 있는 공지된 천연 아미노산 유사체(analogs)를 포함한다. 본 명세서에서 언급되는 아미노산은 하기 표 A와 같이 약칭으로 기술된다.

[0248] [표 A]

[0249]

명칭	3글자	1글자
알라닌	Ala	A
아르기닌	Arg	R
아스파라긴	Asn	N
아스파르트산 또는 아스파르트산염	Asp	D
시스테인	Cys	C
글루타민산 또는 글루탐산	Glu	E
글루타민	Gln	Q
글라이신	Gly	G
히스티딘	His	H
아이소류신	Ile	I
류신	Leu	L
리신	Lys	K
메티오닌	Met	M
페닐알라닌	Phe	F
프롤린	Pro	P
세린	Ser	S
트레오닌	Thr	T
트립토판	Trp	W
타이로신	Try	Y
발린	Val	V

[0250] 표 A. 아미노산 명명법

[0251] [252] 펩타이드, 펩타이드 영역, 폴리펩티드영역, 단백질, 또는 분자의 아미노산 잔기와 관련하여 "보존성 치환(conservative substitution)"이란 표현은 전체 펩타이드, 펩타이드 영역, 폴리펩티드영역, 단백질, 또는 분자의 기능과 구조를 실질적으로 변경하지 않는 펩타이드, 펩타이드 영역, 폴리펩티드영역, 단백질, 또는 분자의

아미노산 구성요소 내의 변화를 의미한다(Creighton, Proteins: *Structures and Molecular Properties* (W. H. Freeman and Company, New York (2nd ed., 1992)) 참조).

[0252] [253] 본 발명의 목적상, 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역을 언급할 때 "유도된(derived from)"이란 표현의 의미는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역이 "부모(parental)" 단백질 내에서 본래 발견되는 아미노산 서열을 포함하며, 이는 "부모" 분자의 특정 기능(들)과 구조(들)가 실질적으로 보존되는 한 원래의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역에 관한 특정 아미노산 산기 부가(additions), 결실(deletions), 절단(truncations), 재배열(rearrangements), 또는 그 외 변경을 포함한다는 것을 의미한다. 숙련자는, 예를 들어 단백질 서열 정렬 소프트웨어와 같은, 당업계에 공지된 기술을 사용하여 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역이 유도된 부모 분자를 식별할 수 있을 것이다.

[0253] [254] 청구된 발명의 목적 및 시가 독소 폴리펩타이드 서열 또는 시가 독소 유래 폴리펩타이드와 관련하여, "야생형"이란 용어는 일반적으로 병원성 박테리아와 같은 살아있는 종에서 발견되는 자연적으로 발생하는 시가 독소 단백질 서열을 뜻하며, 상기 시가 독소 단백질 서열(들)은 가장 빈번하게 발생하는 변종들 중 하나이다. 이는 자연적으로 발생하지만, 적어도 하나의 시가 독소 단백질 변종을 포함하는 종의 자연적으로 발생하는 개별 개체들을 통계적으로 강력한 수로 샘플 추출할 때 주어진 종의 개별 개체들의 1퍼센트 미만에서 발견되는, 드물게 발생하는 시가 독소 단백질 서열과는 대조적이다. 자연환경 밖의 자연 분리물(isolate)의 클론확장(분리물이 유기체(organism)이건 또는 생물학적 서열 정보를 포함하는 분자이건 상관없이)은 상기 클론 확장이 그 종의 자연적으로 발생하는 집단에 존재하지 않는 새로운 서열 종류(variety)를 도입하지 않는 한 그리고/또는 서로에 대해 서열 변종의 상대적인 비율을 변화시키지 않는 한 자연적으로 발생하는 필요조건을 변경하지 않는다.

[0254] [255] 청구된 발명과 관련하여 "연관된(associated)", "연관시키는(associating)", "연결된(linked)", 또는 "연결(linking)" 등의 용어는 2개의 분자 사이에 연관, 연결, 부착, 및/또는 그 외 어느 연결이라도 생성하는 것으로 단일의 분자를 형성하기 위해 분자의 2 이상의 구성요소가 서로 이어지거나(joined), 부착되거나(attached), 연결되거나(connected), 또는 달리 결합된(coupled) 상태를 뜻한다. 예를 들어 "연결된(linked)"이란 용어는 단일의 분자가 형성되는 하나 이상의 원자적 상호작용에 의하여 연관된 2 이상의 구성요소를 가리킬 수 있고, 상기 원자적 상호작용은 공유결합 및/또는 비-공유결합일 수 있다. 두 개의 구성요소 사이의 공유 연관의 비제한적인 예는 펩타이드 결합 및 시스테인-시스테인 이황화 결합을 포함한다. 두 개의 분자 구성요소 간의 비공유 연관의 비제한적인 예는 이온 결합을 포함한다.

[0255] [256] 본 발명의 목적상, "결합된(linked)"이란 용어는 단일 분자가 형성되도록 하나 이상의 원자 상호작용에 의해 결합된 2 이상의 분자 구성요소 의미하며, 상기 원자 상호작용은 최소한 하나의 공유결합을 포함한다. 본 발명의 목정상, "연결(linking)"이란 용어는 앞서 기술된 바와 같이 연결된 분자를 생성하는 작용을 뜻한다.

[0256] [257] 본 발명의 목적상, "융합된(fused)"이란 용어는 펩타이드 결합인 최소 하나의 공유결합에 의해 연관된, 상기 펩타이드 결합이 카르복실산기의 탄소 원자 또는 예를 들어 α-카본, β-카본, ɣ-카본, σ-카본, 등과 같은 그 외 탄소 원자의 참여를 포함하는지의 여부에 관계없이, 2 이상의 단백질성 구성요소를 의미한다. 함께 융합된 두 개의 단백질성 구성요소의 비제한적 예는 결과로 야기된 분자가 단일의 연속적인 폴리펩타이드가 되도록 펩티드 결합을 통하여 폴리펩타이드에 융합된 아미노산, 펩타이드, 또는 폴리펩타이드를 포함한다. 본 발명의 목적상, "융합(fusing)"이란 용어는 예를 들어, 번역되었을 때 단일의 단백질성 분자를 생산하는 유전자 영역의 재조합 융합으로부터 생성된 융합 단백질과 같은, 앞서 기술된 융합된 분자를 생성하는 작용을 의미한다.

[0257] [258] 기호 "::"는 하나의 연속적인 폴리펩티드를 형성하기 위해 기호의 전과 후의 폴리펩타이드 영역이 물리적으로 함께 연결되었음을 의미한다.

[0258] [259] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "발현된(expressed)", “발현하는(expressing)" 또는 "발현한다(expresses)" 및 그의 문법적 변형은 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산의 단백질으로의 번역을 의미한다. 발현된 단백질은 세포 내에서 남아있거나, 세포 표면 막의 구성요소가 되거나, 또는 세포외 공간으로 분비될 수 있다.

[0259] [260] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 적어도 하나의 세포 표면에서 상당한 양의 세포외 표적 생체분자를 발현하는 세포는 "표적 양성 세포" 또는 "표적+ 세포"이며, 특정된 세포외 표적 생체분자에 물리적으로 결합된 세포이다.

[0260] [261] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 기호 "α"는 기호 후의 생체분자에 결합할 수 있는 면역글로불린형 결합 영역의 약칭이다. 기호 "α"는 10^{-5} 이하의 해리 상수(K_D)로 기술된 결합 친화성으로 기호 후의 생체분자에

결합하는 능력에 근거한 면역글로불린형 결합 영역의 기능적 특징을 가리키는 데 사용된다.

[0261] [262] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "중쇄 가변(V_H) 도메인" 또는 "경쇄 가변(V_L) 도메인"이란 용어는 은 각각 어느 항체 V_H 또는 V_L 도메인(예를 들어 인간 V_H 또는 V_L 도메인)은 물론 그에 해당하는 천연(native) 항체의 적어도 질적 항원 결합 능력을 유지한 어느 유도체라도 의미한다(예를 들어, 천연 쥣과(murin) V_H 또는 V_L 도메인으로부터 유도된 인간화된(humanized) V_H 또는 V_L 도메인). V_H 또는 V_L 도메인은 세 CDR 또는 ABR에 의해 단속된(interrupted) "프레임워크(framework)" 영역으로 이루어진다. 프레임워크 영역은 항원의 에피토프에 대한 특이적 결합을 위해 CDR 또는 ABR을 정렬시키는 역할을 한다. 아미노-말단으로부터 카르복시-말단까지, V_H 및 V_L 도메인 모두 다음의 프레임워크(FR) 및 CDR 영역 또는 ABR 영역을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4; 또는 유사하게, FR1, ABR1, FR2, ABR2, FR3, ABR3 및 FR4. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "HCDR1", "HCDR2" 또는 "HCDR3"은 V_H 도메인에서 각각 CDR1, 2 또는 3을 나타내는데 사용되며, 용어 "LCDR1", "LCDR2" 및 " "LCDR3"은 V_L 도메인에서 각각 CDR 1, 2 또는 3을 나타내는데 사용된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "HABR1", "HABR2" 또는 "HABR3"은 각각 V_H 도메인에서 ABR 1, 2 또는 3을 나타내는데 사용되며, 용어 "LABR1", "LABR2"또는 "LABR3"은 각각 V_L 도메인에서 CDR 1, 2 또는 3을 나타내는데 사용된다. 낙타과(camelid) V_HH 단편, 연골어류의 IgNAR, V_{NAR} 단편, 특정 단일 도메인 항체, 및 그의 유도체에 있어서, 동일한 기본 배열 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함하는 단일 중쇄 가변 도메인이 존재한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "HCDR1", "HCDR2" 또는 "HCDR3"은 단일 중쇄 가변 도메인에서 각각 CDR1, 2 또는 3을 나타내는데 사용될 수 있다.

[0262] [263] 본 발명의 목적상, "작동체(effector)"란 용어는 알로스테리 효과(들)(allosteric effect(s)) 및/또는 하나 이상의 인자의 동원(recruitment)을 야기하는, 세포독성, 생화학적 신호, 효소의 촉매작용, 준세포 라우팅, 및/또는 분자간 결합과 같은 생화학적 활성을 제공하는 것을 의미한다.

[0263] [264] 본 발명의 목적상, "시가 독소 작동체 폴리펩타이드", "시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역", 및 "시가 독소 작동체 영역"이란 표현은 적어도 하나의 시가 독소 기능을 보일 수 있는 시가 독소 군의 구성원의 적어도 하나의 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도된 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 영역을 의미한다. 예를 들어, SEQ ID NO: 8, 11-27, 29-32, 348, 356-358, 363, 370-371, 373, 378-438은 StxA 및 SLT-1A로부터 유도된다.

[0264] [265] 본 발명의 목적상, 시가 독소 작동체 기능은 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도된 폴리펩타이드 영역에 의해 부여된 생물학적 활성이다. 시가 독소 작동체 기능의 비제한적인 예시는 세포 진입 촉진; 지질막 변형; 세포 내재화 촉진; 클라트린-매개 엔도시토시스 자극; 예를 들어 골지, 소포체 및 시토졸과 같은 다양은 세포내 구획으로 세포내 라우팅 지시; 화물(cargo)을 가진 세포내 라우팅 지시; 리보솜 기능(들) 억제; 예를 들어 N-글리코시다아제 활성 및 촉매적으로 리보솜을 억제하는 것과 같은 촉매 활성; 단백질 합성 감소, 카스파제 활성 유발, 작동체 카스파제 활성화, 세포 증식 억제 효과 달성 및 세포독성을 포함한다. 시가 독소 촉매 활성은 예를 들어 리보솜 비활성화, 단백질 합성 억제, N-글리코시다아제 활성, 폴리뉴클레오타이드:아데노신 글리코시다아제 활성, RNA아제 활성 및 DNA아제 활성을 포함한다. 시가 독소들은 리보솜 비활성화 단백질(RIP)이다. RIP는 핵산, 폴리뉴클레오사이드, 폴리뉴클레오타이드, rRNA, ssDNA, dsDNA, mRNA(및 폴리 A), 및 바이러스 핵산을 탈퓨린화(depurinate) 할 수 있다(Barbieri L et al., *Biochem J* 286: 1-4 (1992); Barbieri L et al., *Nature* 372: 624 (1994); Ling J et al., *FEBS Lett* 345: 143-6 (1994); Barbieri L et al., *Biochem J* 319: 507-13 (1996); Roncuzzi L, Gasperi-Campani A, *FEBS Lett* 392: 16-20 (1996); Stirpe F et al., *FEBS Lett* 382: 309-12 (1996); Barbieri L et al., Nucleic Acids Res 25: 518-22 (1997); Wang P, Tumer N, *Nucleic Acids Res* 27: 1900-5 (1999); Barbieri L et al., *Biochim Biophys Acta* 1480: 258-66 (2000); Barbieri L et al., *J Biochem* 128: 883-9 (2000); Brigotti M et al., *Toxicon* 39: 341-8 (2001); Brigotti M et al., *FASEB J* 16: 365-72 (2002); Bagga S et al., *J Biol Chem* 278: 4813-20 (2003); Picard D et al., *J Biol Chem* 280: 20069-75 (2005) 참조). 일부 RIP는 항바이러스 활성 및 수퍼옥사이드 디스뮤타아제 활성을 보인다(Erice A et al., *Antimicrob Agents Chemother* 37: 835-8 (1993); Au T et al., *FEBS Lett* 471: 169-72 (2000); Parikh B, Tumer N, *Mini Rev Med Chem* 4: 523-43 (2004); Sharma N et al., *Plant Physiol* 134: 171-81 (2004)). 시가 독소 촉매 활성은 시험관 내(*in vitro*) 및 체내(*in vivo*)에서 관찰되어왔다. 시가 독소 작동체 활성에 대한 분석법의 비제한적인 예시는 예를 들어 단백질 합성 억제 활성, 탈퓨린화(depurination) 활성, 세포 증식 억제, 세포독성, 초나선 DNA 이완 활성, 및 뉴클레아제 활성과 같은 다양한 활성을 측정한다.

[0265] [266] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 시가 독소 작동체 기능의 잔류(retention)는 재현성을 가진 적절한 정량 분석법으로 측정된 바와 같이, 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 대조군(예를 들어 시가 독소 A1 단편) 또는 동일한 조건하에서 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(예를 들어 시가 독소 A1 단편)를 포함하는 세포-표적화 분자에 필적하는 수준의 시가 독소 기능 활성을 나타낼 수 있음을 뜻한다. 리보솜 비활성화 또는 리보솜 억제의 시가 독소 작동체 기능에 있어서, 잔류 시가 독소 작동체 기능은, 예를 들어 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하는 것으로, 시험관 내 환경에서 10,000pM 이하의 IC_{50}을 보이는 것이다. 표적 양성 세포 사멸 분석법에서 세포독성의 시가 독소 작동체 기능에 있어서, 잔류 시가 독소 작동체 기능은, 예를 들어 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하는 것으로 나타낸 바와 같이, 세포 유형 및 그의 적절한 세포 외 표적 생체분자의 발현에 따라 1,000nM 이하의 CD_{50}을 보이는 것이다.

[0266] [267] 청구된 발명의 목적상, 리보솜 억제와 관련하여 용어 "균등(equivalent)"은 재현 가능성을 갖진 적절한 정량 분석으로 측정된 바와 같이, 리보솜 억제 활성의 실증적으로 측정된 수준을 의미하며, 이는 동일한 조건하에서 대조 분자의(예를 들어 제2 세포-표적화 분자 또는 제3 세포-표적화 분자) 활성의 10% 내에 재현가능하게 있다.

[0267] [268] 청구된 발명의 목적상, 세포독성과 관련하여 용어 "균등"은 재현 가능성을 갖진 적절한 정량 분석으로 측정된 바와 같이, 세포독성의 실증적으로 측정된 수준을 의미하며, 이는 동일한 조건하에서 대조 분자의(예를 들어 제2 세포-표적화 분자 또는 제3 세포-표적화 분자) 활성의 10% 내에 재현가능하게 있다.

[0268] [269] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 세포독성에 관련하여 "약화된(attenuated)"이란 용어는 분자가 동일한 조건하에서 대조 분자가 보인 CD_{50}의 10배 내지 100배의 CD_{50}을 보이거나 또는 보였다는 것을 의미한다.

[0269] [270] 시가 독소 작동체 기능 활성의 수준을 결정할 때 부정확한 IC_{50} 및 CD_{50} 값은 고려하지 않아야 한다. 일부 샘플에 대해서는, 정확한 곡선 맞춤을 위해 필요한 데이터 포인트를 수집할 수 없어 IC_{50} 또는 CD_{50}에 대한 정확한 값을 얻지 못할 수도 있다. 예를 들어, 이론적으로, 주어진 샘플의 일련의 농도에서 50% 이상의 리보솜 억제 또는 세포 사멸이 발생하지 않으면 각각 IC_{50} 또는 CD_{50} 어느 쪽도 결정할 수 없다. 예를 들어 하기의 실시예에 기술된 분석법과 같은 모범적인 시가 독소 작동체 기능 분석법의 데이터의 분석에서 기술된 바와 같이 정확하게 곡선 맞춤을 하기에 불충분한 데이터는 실제 시가 독소 작동체 기능을 대표하는 것으로 고려되어서는 안 된다.

[0270] [271] 시가 독소 작동체 기능에서의 활성 검출 실패는 세포 진입, 준세포 라우팅 및/또는 효소 활성 등의 부족보다는 부적당한 발현, 폴리펩타이드 접힘, 및/또는 단백질 안정성 때문일 수 있다. 시가 독소 작동체 기능에 대한 분석법은 상당량의 시가 독소 작동체 기능 활성을 측정하기 위해 본 발명의 폴리펩타이드를 많이 요구하지 않을 수 있다. 낮은 작동체 기능 또는 그의 부재의 원인이 단백질 발현 또는 안정성과 관계가 있다는 것을 실증적으로 결정한다면, 당업계의 숙련자는 당업계에 공지된 단백질 화학 및 분자 공학 기술을 사용하여, 시가 독소 기능 작동체 활성이 복원되고 측정될 수 있도록, 그러한 요인을 보상할 수 있을 수도 있다. 예를 들어, 부적당한 세포-기반 발현은 상이한 발현 조절 서열을 사용하는 것으로 보상될 수 있으며; 그리고 부적당한 폴리펩타이드 접힘 및/또는 안정성은 말단 서열을 안정시키거나, 또는 분자의 3차원 구조를 안정시키는 비-작동체(non-effector) 영역에서의 보상적 돌연변이로부터 도움을 받을 수 있다.

[0271] [272] 예를 들어 준세포 라우팅과 같은 특정 시가 독소 작동체 기능은 쉽게 측정할 수 없다. 예를 들어, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 세포독성이지 않고 그리고/또는 이종 에피토프 전달 실패가 부적당한 준세포 라우팅 때문인지 여부를 구별하는 통상적인 정량적 분석법이 없지만, 시험이 가능하게 되었을 때라면 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적절한 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 비교하여 어느 유의한 수준의 준세포 라우팅에 대해 분석될 수 있을 것이다. 그러나 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소기 야생형 시가 독소 A 서브유닛 구성체(construct)에 필적하거나 균등한 세포독성을 보인다면, 적어도 시험된 조건하에서는 준세포 라우팅 활성 수준이 야생형 시가 독소 A 서브유닛 구성체의 준세포 라우팅 활성 수준에 각각 필적하거나 균등할 것으로 추론된다.

[0272] [273] 개별 시가 독소 기능에 대한 새로운 분석법이 제공된다면, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자는, 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 활성의 1000배 또는 100배 또는 그 이하 이내인 것 또는 기능적 녹아웃(knockout) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비교하여 3배 내지 30배 또는 그 이상의 활성을 보이는 것과 같이, 그러한 시가 독소 기능의 어느 수준에 대해서도 분석될 수 있을 것이다.

[0273] [274] 충분한 준세포 라우팅은, 예를 들어 T-세포 에피토프 제시에 근거한 또는 시토졸의 및/또는 소포체-국소(endoplasmic reticulum-localized) 표적 기질(target substrate)을 포함하는 독소 작동체 기능에 근거한 세포독성 분석법과 같은, 세포독성 분석법에서 분자의 세포독성 활성을 관찰함으로써 그저 추론할 수 있을 수 있다.

[0274] [275] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "유의한(significant)" 시가 독소 작동체 기능의 잔류는 재현 가능성을 갖진 적절한 정량 분석으로 측정된 바와 같이, 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 대조군(예를 들어 시가 독소 A1 단편)에 필적하는 수준의 시가 독소 기능 활성을 의미한다. 시험관 내 리보솜 억제에 있어서, 유의한 시가 독소 작동체 기능은 분석법에 사용된 리보솜의 근원(예를 들어 박테리아, 고세균(archaea), 진핵생물(조류(藻類), 진균, 식물, 또는 동물) 근원)에 따라 300pM 또는 그 이하의 IC_{50}을 보인다. 이는 촉매적으로 파괴된 SLT-1A 1-251 이중 돌연변이(Y77S/E167D)에 대한 약 100,000pM의 IC_{50}과 비교하여 상당히 더 강한 억제이다. 실험실 세포 배양의 표적-양성 세포사멸 분석법에서의 세포독성에 있어서, 유의한 시가 독소 작동체 기능은 결합 영역의 표적 생체분자(들) 및 세포 유형, 특히 그 세포 유형의 발현 및/또는 적절한 세포외 표적 생체분자 및/또는 평가되는 분자에 의해 표적되는 세포외 에피토프의 세포 표면 표현(representation)에 따라, 100, 50, 30nM 또는 그 이하의 CD_{50}을 보이는 것이다. 이는 세포주에 따라, 100-10,000nM의 CD_{50}을 가지는 세포 표적화 결합 영역이 없는 시가 독소 A 서브유닛(또는 야생형 시가독소 A1 단편)에만 비교하여, 적절한 표적-양성 세포 집단에 대해 상당히 더 강한 세포독성이다.

[0275] [276] 본 발명의 목적을 위하여 그리고 본 발명의 시가 독소 작동체 기능에 관하여, "타당한 활성(reasonable activity)"이란 용어는 자연적으로 발생하는 시가 독소를 포함하는 분자에 관하여 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 시가 독소 작동체 활성의 적어도 적당한(moderate) 수준(예를 들어, 11배 내지 1,000배)을 보이는 것을 의미하고, 상기 시가 독소 작동체 활성은 내재화 효율, 시토졸으로의 준세포 라우팅 효율, 표적 세포(들)에 의한 전달된 에피토프 제시, 리보솜 억제, 및 세포독성으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 세포독성에 있어서, 시가 독소 작동체 활성의 타당한 수준은, 예를 들어 야생형 시가 독소 구성체가 0.5nM의 CD_{50}을 보일 때(예를 들어 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 세포-표적화 분자), 500nM의 CD_{50}을 보이는 것과 같이, 야생형 시가 독소 구성체의 1,000배 이내인 것을 포함한다.

[0276] [277] 본 발명의 목적 및 본 발명의 분자의 세포독성과 관련하여, "최적(optimal)"이란 용어는 야생형 시가독소 A1 단편(예를 들어 시가 독소 A 서브유닛 또는 그의 특정 절단 변종) 및/또는 자연적으로 발생하는 시가독소를 포함하는 분자의 세포독성의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배 이내에 있는 시가 독소 촉매 도메인 매개 세포독성의 수준을 의미한다.

[0277] [278] 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 세포독성이 야생형 시가독소 A 서브유닛 또는 그의 단편에 비해 상대적으로 감소된다 하더라도, 최고 역가 변종이 감소된 세포독성-역가 변종에서 최소화되거나 감소된 바람직하지 않은 효과를 보일 수 있기 때문에, 실제로 약화된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 사용하는 적용은 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 사용하는 것과 균등한 또는 그 이상으로 효과적일 수 있다는 것을 주의해야 한다. 야생형 시가 독소는 단 하나의 독소 분자가 중독된(intoxicated) 세포에 도달한 후에 또는 아마도 오직 40개의 독소 분자가 중독된 세포에 내재화된 후에 중독된 세포를 사멸할 수 있어 매우 강력하다. 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해, 예를 들어 준세포 라우팅 또는 세포독성과 같은 시가 독소 작동체 기능이 상당히 감소된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드라도, 예를 들어 표적된 세포-사멸, 이종 에피토프 전달, 및/또는 특정 세포 및 그의 준세포 구획의 검출 포함하는 적용과 같은, 실용을 위해서는 충분히 강력할 수 있다. 그에 더하여, 특정 감소된 활성의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드라도 화물(예들 들어 추가적인 외인성 물질 또는 T-세포 에피토프)을 표적 세포의 특정의 세포내 위치 또는 준세포 구획에 전달하는데 특히 유용할 수 있다.

[0278] [279] 분자의 세포독성 활성과 관련하여 "선택적 세포독성"이란 용어는 생체분자 표적 양성 세포 집단(예를 들어 표적된 세포 유형)과 비-표적 방관자(bystander) 세포 집단(예를 들어 생체분자 표적 음성 세포 유형) 사이의 세포독성의 상대적인 수준을 뜻하며, 이는 세포독성 선택도(cytotoxic selectivity)의 측정치(metric) 또는 표적된 세포 대 비-표적된 세포의 사멸의 선호도의 표지를 제공하기 위하여, 표적된 세포 유형에 대한 반-최고치 억제 농도(CD_{50}) 대 비-표적된 세포 유형에 대한 CD_{50}의 비율로 표현될 수 있다.

[0279] [280] 주어진 세포외 표적 생체분자(또는 주어진 표적 생체분자의 세포외 에피토프)의 세포 표면 표현 및/또는 밀도는 본 발명의 세포-표적화 분자들이 가장 적절하게 사용될 수 있는 적용에 영향을 미칠 수 있다. 세포들 사이의 주어진 표적 생체분자의 세포 표면 표현 및/또는 밀도의 차이는 본 발명의 주어진 세포-표적화 분자의 세포 내재화 및/또는 세포독성 효능의 효율을 양적으로 그리고 질적으로 둘 다 바꿀 수 있다. 주어진 표적 생체분

자의 세포 표면 표현 및/또는 밀도는 세포주기 또는 세포분화의 상이한 시점에서 표적 생체분자 양성 세포 간에, 또는 동일한 세포에서도 크게 다를 수 있다. 주어진 표적 생체분자의 그리고/또는 특정 세포상에 또는 세포의 집단상의 주어진 표적 생체분자의 특정 세포외 에피토프의 총 세포 표면 표현은 형광활성 세포분류(FACS) 유동 세포분석법(flow cytometry)과 같이, 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0280] [281] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 폴리펩타이드 영역 또는 폴리펩타이드 내의 특성에 관하여, "파괴된(disrupted)", "파괴(disruption)", "파괴하는(disrupting)" 및 그의 문법적 변형은 상기 영역 내의 또는 파괴된 특성을 구성하는 적어도 하나의 아미노산의 변경을 뜻한다. 아미노산 변경은 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 변경하는, 예를 들어 결실(deletion), 역전(inversion), 삽입(insertion), 또는 치환(substitution)과 같은 다양한 돌연변이를 포함한다. 아미노산 변경은 예를 들어 아미노산 작용기(amino acid functional group)에서 하나 이상 원자의 변경 또는 아미노산 작용기에 하나 이상의 원자 첨가와 같은 화학적 변경을 포함한다.

[0281] [282] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "탈면역된(de-immunized)"은 예를 들어 야생형 폴리펩타이드 영역, 폴리펩타이드 영역, 또는 폴리펩타이드와 같은 대조 분자와 비교하여 척삭동물에 투여 후 감소된 항원성 및/또는 면역원성 잠재력(potential)을 의미한다. 이는 하나 이상의 신규(de novo) 항원성 및/또는 면역원성 에피토프의 도입에도 불구하고 대조분자에 비해 전반적인 항원성 및/또는 면역원성에서의 감소를 포함한다. 특정 구체예에 있어서, "탈면역된"은 예를 들어 야생형 시가 독소 A1 단편과 같이, 그가 유래한 "부모" 분자와 비교해 포유류에 투여 후 분자가 감소된 항원성 및/또는 면역원성을 보였다는 것을 의미한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 대조 분자와 비교해 상대적 항원성을 보일 수 있으며, 이는 동일한 조건하에서 예를 들어 숙련자에게 공지된 그리고/또는 양적인 ELISA 또는 웨스턴 블롯 분석과 같이 본 명세서에 기술된 분석법과 같은, 동일한 분석법으로 측정된 대조분자의 항원성보다 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 대조 분자와 비교해 상대적 항원성을 보일 수 있으며, 이는 동일한 조건하에서 예를 들어 숙련자에게 공지된 그리고/또는 분자의 비경구 투여를 받은 후 주어진 시점에서 포유동물(들)에서 생산된 항-분자 항체의 정량적 측정과 같이 본 명세서에 기술된 분석법과 같은, 동일한 분석법으로 측정된 대조분자의 면역원성보다 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다.

[0282] [283] 모범적인 세포-표적화 분자의 상대적인 면역원성은 다수의 기간에 걸친 반복된 비경구 투여 후 세포-표적화 분자에 대한 체내 항체 반응에 대한 분석법을 사용하여 결정되었다.

[0283] [284] 본 발명의 목적상, "B 세포 및/또는 CD4+ T-세포 탈면역된"이란 표현은 분자가 포유동물에 투여 후 B 세포 항원성 또는 면역원성 및/또는 CD4+ T-세포 항원성 또는 면역원성 어느 하나에 대해 감소된 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을 갖는다는 것을 의미한다. 특정 구체예에서, "B 세포 탈면역된"은 분자가 예를 들어 야생형 시가 독소 A1 단편과 같이 그가 유래한 "부모" 분자에 비해, 포유동물에 투여 후 감소된 B 세포 항원성 및/또는 면역원성을 보였다는 것을 의미한다. 특정 구체예에 있어서, "CD4+ T-세포 탈면역된"은 분자가 예를 들어 야생형 시가 독소 A1 단편과 같이 그가 유래한 "부모" 분자에 비해, 포유동물에 투여 후 감소된 CD4 T-세포 항원성 및/또는 면역원성을 보였다는 것을 의미한다.

[0284] [285] 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있는 B-세포 에피토프, CD4+ T-세포 에피토프, B-세포 에피토프 영역, 또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역과 관련하여 "내인성"이란 용어는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 존재하는 에피토프를 의미한다.

[0285] [286] 본 발명의 목적상, "CD8+ T-세포 과다면역된(hyper-immunized)"이란 표현은 분자가 살아 있는 척삭동물 내의 유핵 척삭동물 세포 안에 존재할 때, CD8+ T-세포 항원성 또는 면역원성에 관하여 증가된 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을 가진다는 것을 의미한다. 일반적으로 CD8+ T-세포 면역된 분자는 고유한 특징(들) 또는 세포-표적화 분자의 구성요소 어느 하나에 의해 유핵 척삭동물 세포의 초기 엔도솜 구획으로의 세포 내재화를 할 수 있다.

[0286] [287] 본 발명의 목적상, "이종(heterologous)"이란 용어는 자연적으로 발생하는 시가 독소의 A 서브유닛과 다른 근원의 것이란 것을 의미하며, 예를 들어 이종 폴리펩타이드는 천연 시가 독소의 어느 A 서브유닛의 부분에서도 자연적으로 발견되지 않는다. 본 발명의 폴리펩타이드의 T-세포 에피토프 또는 T-세포 에피토프-펩타이드 구성요소와 관련하여 "이종"이란 용어는 변형될 폴리펩타이드에 처음에 발생하진 않았지만, 본 명세서에 기술된 포매(embedding), 융합, 삽입 및/또는 아미노산 치환 과정, 또는 그 외 어느 공학적 방법을 통해서 참가된 것을 의미한다. 그 결과는 원래의 변형되지 않은 폴리펩타이드에 이질적인 T-세포 에피토프를, 즉 원래의 폴리펩타이드에 존재하지 않은 T-세포 에피토프를 포함하는 변형된 폴리펩타이드이다.

[0287] [288] 본 발명의 T-세포 에피토프 또는 T-세포 에피토프 펩타이드 구성요소에 관하여 "포매된(embedded)"이란 용어 및 그의 문법적 변형은 시작(starting) 펩타이드 영역과 동일한 수의 아미노산 잔기를 공유하는 새로운 폴리펩타이드 서열을 생성하기 위한, 폴리펩타이드 영역 내에서의 하나 이상의 아미노산을 상이한 아미노산으로 대체하는 내부 대치(internal replacement)를 의미한다. 그러므로 "포매"란 용어는 시작 폴리펩타이드에 어떤 추가적인 아미노산, 펩타이드, 또는 폴리펩타이드 구성요소의 어느 외부 말단 융합이나, 또는 어느 아미노산 잔기의 어느 추가적진 내부 삽입도 포함하지 않지만, 현존하는 아미노산에 대한 치환만을 포함한다. 내부 대치는 단순히 아미노산 잔기 치환 또는 일련의 치환, 결실, 삽입, 및/또는 역전으로 달성될 수 있다. 만약 하나 이상의 아미노산 삽입이 사용된다면, 포매된 T-세포 에피토프를 야기하기 위해 상기 삽입 옆에(next to) 동일한 수의 근위(proximal) 아미노산이 결실되어야 한다. 이는 본 발명의 폴리펩타이드 내에 포함된 T-세포 에피토프와 관련하여 "삽입된"이란 용어를 시작 폴리펩타이드에 비해 증가된 수의 아미노산 잔기를 가지는 새로운 폴리펩타이드를 야기하는, 폴리펩타이드 내에서 내적으로 하나 이상의 아미노산을 삽입하는 것을 의미로 사용하는 것과 대조된다.

[0288] [289] 본 발명의 폴리펩타이드 내에 포함된 T-세포 에피토프와 관련하여 "삽입된"이란 용어 및 그의 문법적 변형은 시작 펩타이드에 비해 증가된 수의 아미노산 잔기를 가지는 새로운 폴리펩타이드 서열을 야기하는, 폴리펩타이드 내에서의 하나 이상의 아미노산의 삽입을 의미한다. T-세포 에피토프-펩타이드의 "순수" 삽입은 결과로 야기된 폴리펩타이드가 삽입된 T-세포 에피토프-펩타이드 전체에 있는 아미노산의 수와 동일한 아미노산 잔기의 수만큼 길이가 늘어났을 때를 의미한다. 본 발명의 폴리펩타이드 내에 포함된 T-세포 에피토프와 관련하여 "부분적으로 삽입된", "포매된 그리고 삽입된"이란 표현 및 그의 문법적 변형은 결과로 야기된 폴리펩타이드가 길이에 있어서 증가하였으나, 삽입된 T-세포 에피토프-펩타이드 전체의 길이와 동일한 아미노산의 수보다 적은만큼 늘어났을 때를 의미한다. "순수"인지 "부분적"인지 관계없이 삽입은 폴리펩타이드 내의 삽입 부위에 인접하지 않은 폴리펩타이드의 다른 영역이 결실됨으로써 최종 폴리펩타이드의 전체 길이의 감소를 야기한다 할지라도, 최종 폴리펩타이드가 폴리펩타이드 영역 내에서의 T-세포 에피토프-펩타이드의 하나 이상의 아미노산의 내부 삽입을 여전히 포함하기 때문에, 앞서 기술된 어느 삽입이라도 포함한다.

[0289] [290] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 분자의 기능적 활성을 기술할 때의 "T-세포 에피토프 전달"이란 용어는 분자가 T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 분자의 단백질성 부분의 프로테아좀 절단(protesomal cleavage)을 야기할 수 있는 국소화(localizing)의 생물학적 활성을 세포내에 제공한다는 것을 의미한다. 분자의 "T-세포 에피토프 전달" 기능은 분자를 외인적으로 투여한 세포의 세포 표면에서 분자의 T-세포 에피토프-펩타이드 화물의 MHC 제시를 관찰함으로써 분석되거나 또는 그의 하나 이상의 엔도솜 구획에 분자를 포함하는 세포로 시작된 분석법으로 분석될 수 있다. 일반적으로 T-세포 에피토프를 프로테아좀에 전달할 수 있는 분자의 능력은 "T-세포 에피토프 전달" 분자의 초기 위치가 세포의 조기 엔도솜 구획이며, 그러고는 상기 분자가 에피토프-펩타이드를 세포의 프로테아좀에 전달하는 것으로 실증적으로 나타난 것으로 결정될 수 있다. 그러나 "T-세포 에피토프 전달" 능력은 분자가 세포외 위치에서 시작하고 그리고 직접 또는 간접적으로 에피토프를 세포 안으로 그리고 세포의 프로테아좀으로 전달하는 것이 실증적으로 나타나는 것으로 결정될 수도 있다. 예를 들어, 특정 "T-세포 에피토프 전달" 분자는 예를 들어 그 세포 안으로의 세포내이입(endocytotic) 진입 이후에 세포의 엔도솜 구획을 통과한다. 그렇지 않으면, "T-세포 에피토프 전달" 활성은 세포외 위치에서 시작하여 그에 따라 분자가 세포의 어느 엔도솜 구획에도 진입하지 않고, 그 대신, 짐작건대 "T-세포 에피토프 전달" 분자가 그의 T-세포 에피토프-펩타이드 구성요소의 프로테아좀 절단을 야기할 수 있는 준세포 구획으로의 자체의 라우팅을 지시했기 때문에, "T-세포 에피토프 전달" 분자가 세포에 진입하고 그리고 세포의 프로테아좀에 T-세포 에피토프-펩타이드를 전달하는 분자에 대해 관찰될 수 있다.

[0290] [291] 본 발명의 목적상, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 위치와 관련하여 "아미노-말단 근위의(proximal to)"라는 표현은, 시가 독소 작동체 펩타이드 영역의 적어도 하나의 아미노산 잔기가, 세포-표적화 분자가 본 명세서에서 언급된 시가 독소 작도체 기능 활성의 적절한 수준(예를 들어 세포독성 역가의 특정 수준)을 보일 수 있는 한, 세포-표적화 분자의 아미노-말단의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 그 이상, 예를 들어 18-20까지의 아미노산 잔기 이내인 거리를 의미한다. 따라서 본 발명의 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 아미노산 말단이 융합된 어느 아미노산 잔기(들)라도 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 기능적 활성이 여기에서 요구되는 적절한 활성 수준 이하로 감소하도록 어느 시가 독소 작동체 기능도 감소시켜서는(예를 들어 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 아미노-말단 근처 구조를 입체적으로 저해하는 것으로) 안 된다.

[0291] [292] 본 발명의 목적상, 다른 구성요소(예를 들어, 세포-표적화, 결합 영역, 분자 모이어티 및/또는 추가적인

외인성 물질)과 비교하여 본 발명의 세포-표적화 분자 내의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 위치와 관련하여, "아미노-말단에 더 근위의"란 표현은, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 다른 대조 구성요소에 비해 본 발명의 세포-표적화 분자의 선형 폴리펩타이드 구성요소에 더 가까운 위치인 것을 의미한다.

[0292] [293] 본 발명의 목적상, "시가 독소 군의 구성원 중 하나의 A 서브유닛으로부터 유도된 활성 효소 도메인"이란 표현은 촉매 리보솜 비활성화 메커니즘을 통해 단백질 합성을 억제하는 능력을 가지는 것을 의미한다. 자연적으로 발생하는 시가 독소의 효소 활성은 예를 들어 살아 있는 세포의 부재에서 RNA 번역을 포함하는 시험관내 분석법, 또는 살아 있는 세포에서의 RNA 번역을 포함하는 체내 분석법과 같은, 숙련자에게 공지된 분석법을 사용하여 단백질 번역을 억제하는 능력으로 정의될 수 있다. 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하여, 시가 독소 효소 활성의 역가는, 예를 들어 리보솜 틈내기(nicking) 분석법과 같이 리보솜 RNA(rRNA)에 대한 N-글리코시다아제 활성을 관찰하는 것으로 직접적으로, 그리고/또는 리보솜 기능 및/또는 단백질 합성의 억제를 관찰하는 것으로 간접적으로 평가될 수 있다.

[0293] [294] 본 발명의 목적상, "시가 독소 A1 단편 영역"이란 용어는 시가 독소 A1 단편을 포함하여 구성되거나 그리고/또는 시가 독소의 시가 독소 A1 단편으로부터 유도된 폴리펩타이드 영역을 의미한다.

[0294] [295] 본 발명의 목적상, 세포-표적화 분자와 관련하여 "말단(terminus)", "아미노-말단" 또는 "카르복시-말단"은 일반적으로 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 사슬(예를 들어 단일 연속 폴리펩타이드 사슬)의 마지막 아미노산 잔기를 의미한다. 세포-표적화 분자는 하나 이상의 폴리펩타이드 또는 단백질을 포함할 수 있으며, 따라서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 복수의 아미노-말단 및 카르복시-말단을 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포-표적화 분자의 "아미노-말단"은 폴리펩타이드의 아미노-말단 끝을 나타내는 폴리펩타이드 사슬의 첫 번째 아미노산 잔기에 의해 정의될 수 있으며, 이는 일반적으로 시작 아미노산 잔기의 1차 아미노기를 포함하는 또는 N-알킬화된(N-alkylated) 알파 아미노산 잔기계의 구성원인 시작 아미노산 잔기에 대한 균등한 질소를 포함하는 어느 아미노산 잔기와도 펩타이드 결합을 가지지 않은 시작 아미노산 잔기를 특징으로 한다. 유사하게, 세포-표적화 분자의 "카르복시-말단"은 폴리펩타이드의 카르복실 말단 끝을 나타내는 폴리펩타이드 사슬의 마지막 아미노산 잔기에 의해 정의될 수 있으며, 이는 일반적으로 펩타이드 결합에 의해 그의 1차 카르복시기에 연결된 어느 아미노산 잔기도 가지지 않는 최종 아미노산 잔기를 특징으로 한다.

[0295] [296] 본 발명의 목적상, 폴리펩타이드 영역과 관련하여 "말단", "아미노-말단" 또는 "카르복시-말단"이란 용어는, 그 영역 밖의 펩타이드 결합에 의해 추가적인 아미노산 잔기가 연결되어 있는지와 관계없이, 그 영역의 영역 경계를 의미한다. 다시 말해서, 그 영역이 다른 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 융합되어 있는지와 관계없이, 폴리펩타이드 영역의 말단을 뜻한다. 예를 들어, 2개의 단백질성 영역을 포함하는 융합단백질, 예를 들어 펩타이드 또는 폴리펩타이드 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역은, 잔기 251을 다른 단백질성 영역, 예를 들어 결합 영역의 시작을 나타내는 아미노산 잔기 위치 252에 연관시키는 펩타이드 결합에도 불구하고, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 아미노산 잔기 251에서 끝나는 카르복시-말단을 가질 수 있다. 이 예시에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 카르복시-말단은 잔기 251을 의미하며, 이는 융합 단백질의 말단이 아닌 내부의 영역 경계를 나타낸다. 그러므로 폴리펩타이드 영역에 있어서, "말단", "아미노-말단" 및 "카르복시-말단"이란 용어는, 경계가 물리적 말단이든 또는 더 큰 폴리펩타이드 사슬 내에 포매된 내부 위치이든, 폴리펩타이드 영역의 경계를 의미하는데 사용된다.

[0296] [297] 본 발명의 목적을 위해 "시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단 영역"이란 표현은 자연적으로 발생하는 시가 독소 A1 단편으로부터 유도된 폴리펩타이드 영역을 뜻하며, 상기 영역은 소수성 잔기가 뒤따르는 소수성 잔기(예를 들어 StxA-A1 및 SLT-1A1의 V236, 및 SLT-2A1의 V235)로 시작하고, 그리고 상기 영역은 시가 독소 A1 단편 폴리펩타이드 중에 보존된 퓨린-절단 부위로 끝나고, 그리고 천연 시가 독소 A 서브유닛의 A1 단편 및 A2 단편 사이의 교차점에서 끝난다. 본 발명의 목적상, 시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단 영역은 예를 들어 시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성되는 펩타이드 영역과 같은, 시가 독소 A1 단편 폴리펩타이드의 카르복시-말단으로부터 유도된 펩타이드 영역을 포함한다. 시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단으로부터 유도된 펩타이드 영역의 비제한적인 예시는 Stx1A(SEQ ID NO:2) 또는 SLT-1A(SEQ ID NO:1)에서 위치 236 내지 위치 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 또는 251; 그리고 SLT-2A (SEQ ID NO:3)에서 위치 235 내지 위치 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 또는 250에 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 서열을 포함한다.

[0297] [298] 본 발명의 목적상, 연결된 분자 모이어티 및/또는 결합 영역에 관하여 "A1 단편 폴리펩타이드의 카르복시

-말단 근위의"라는 표현은 시가 독소 A1 단편 폴리펩타이드의 마지막 잔기를 정의하는 아미노산으로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 아미노산 잔기 내에 있는 것을 의미한다.

[0298] [299] 본 발명의 목적상, "A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다"라는 표현은 예를 들어 Stx1A(SEQ ID NO:2) 또는 SLT-1A(SEQ ID NO:1)의 위치 236 내지 251 또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)의 235 내지 250 중 어느 하나에 선천적으로 배치된 아미노산 잔기로부터 유도된 아미노산 잔기와 같은, A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 있는 아미노산 잔기에 연결 및/또는 융합된 4.5kDa 이상의 크기의 어느 분자 모이어티(예를 들어, 면역글로불린형 결합 영역)라도 포함한다. 본 발명의 목적상, "A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다"라는 표현은 예를 들어 마지막 아미노산 A1 단편-유래 영역 및/또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 대한 아미노산 잔기 카르복시-말단과 같은, A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 있는 아미노산 잔기에 연결 및/또는 융합된 4.5kDa 이상의 크기의 어느 분자 모이어티(예를 들어, 면역글로불린형 결합 영역) 또한 포함한다. 본 발명의 목적상, "A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는다"라는 표현은 예를 들어 진핵세포의 ERAD 기계 장치에 의한 인식과 같은, A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단의 세포 인식을 물리적으로 방지하는 4.5kDa 이상의 크기의 어느 분자 모이어티(예를 들어, 면역글로불린형 결합 영역) 또한 포함한다.

[0299] [300] 본 발명의 목적상, 예를 들어 면역글로불린형 결합 영역과 같은, 적어도 40개의 아미노산을 포함하고, A1 단편 유래 영역을 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 카르복시-말단에 연결된(예를 들어, 융합된) 결합 영역은 "A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단을 입체적으로 덮는" 분자 모이어티이다.

[0300] [301] 본 발명의 목적상, 예를 들어 면역글로불린형 결합 영역과 같은, 적어도 40개의 아미노산을 포함하고, A1 단편 유래 영역을 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 카르복시-말단에 연결된(예를 들어, 융합된) 결합 영역은 "A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단을 방해하는(encumbering) 덮는" 분자 모이어티이다.

[0301] [302] 본 발명의 목적상, "시가 독소 군(family)의 구성원(member)의 A1 단편"이란 용어는 시가 독소 A 서브유닛들 중에서 보존되고 그리고 야생형 시가 독소 A 서브유닛에서 A1 단편과 A2 단편 사이에 위치한 퓨린-절단 부위에서 퓨린에 의한 단백질분해 후 시가 독소 A 서브유닛에 남아있는 아미노-말단 단편을 의미한다.

[0302] [303] 청구된 발명의 목적상, "A1 단편 영역의 카르복시-말단에 있는 퓨린- 절단 모티프(motif)"라는 표현은 시가 독소 A 서브유닛 중에서 보존되고 그리고 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛에 있는 A1 단편과 A2 단편 사이의 이음부(junction)를 연결하는(bridging) 특정 퓨린 절단 모티프를 의미한다.

[0303] [304] 본 발명의 목적상, "A1 단편 영역의 카르복시-말단 근위의 퓨린-절단 부위"라는 표현은, 예를 들어 본 발명의 세포-표적화 분자의 분자 모이어티와 같은 분자의 다른 구성요소에 대한 A1 단편 유래 영역의 연결 근위의 위치와 같은, A1 단편 영역 또는 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 위치한 퓨린 절단 모티프를 포함하는, A1 단편 영역 또는 A1 단편 유래 영역의 마지막 아미노산 잔기를 정의하는 아미노산 잔기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 그 이상의 아미노산 잔기보다 적은 거리 내에 아미노산 잔기를 가지는 어느 식별 가능한 퓨린-절단 부위라도 의미한다.

[0304] [305] 본 발명의 목적상, "파괴된 퓨린-절단 모티프"란 표현은 (i) 본 명세서의 I-B 부분에 기술된 것과 같은 특정 퓨린-절단 모티프, 및 (ii) 대조 분자와 비교하여, 예를 들어 동일한 조건하에서 동일한 분석법으로 관찰된 대조 분자의 퓨린-절단 보다 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 보다 적은 (절단이 없는 100%를 포함하여) 것으로 재현 가능하게 관찰된 퓨린-절단에서의 감소와 같은, 퓨린-절단의 감소를 분자에 부여할 수 있는 돌연변이 및/또는 절단을 포함하는 것을 의미한다. 대조 분자와 비교하여 퓨린-절단의 퍼센트는 관심 분자의 절단된:절단되지 않은 물질을 대조 분자의 절단된:절단되지 않은 물질로 나눈 비율로 나타낼 수 있다(상기의 예시 참조). 적합한 대조 분자의 비제한적인 예는 본 명세서의 I-B 부분, IV-B 부분 및/또는 실시예에서 기술된 바와 같은 야생형 시가 독소 퓨린-절단 모티프 및/또는 퓨린-절단 부위를 포함하는 특정 분자 및/또는 하기의 실시예에서 대조 분자로 사용된 분자를 포함한다.

[0305] [306] 본 발명의 목적상, "퓨린-절단 저항성"이란 표현은 분자 또는 그의 특정 폴리펩타이드 영역이 본 명세서에서 기술된 방법을 사용하는 것을 포함하여, 숙련자가 사용할 수 있는 어느 방법으로도 분석되는 바와 같이 (i) 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 있는 시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단 또는 (ii) A1과 A2 단편 사이의 이음부에 선천적으로 배치된 자연적으로 발생하는 퓨린-절단 부위가 파괴되지 않은 구성체의 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단보다 재현 가능하게 적은 퓨린-절단을 보인다는 것을 의미한다.

[0306] [307] 본 발명의 목적상, "시가 독소 군의 구성원의 A 서브유닛으로부터 유도된 활성 효소 도메인"이란 표현은 시가 독소 촉매 활성에 근거한 리보솜의 촉매비활성화를 통해 단백질 합성을 억제할 수 있는 능력을 가진 폴리

펩타이드 구조를 의미한다. 단백질 합성 저해 활성 및/또는 리보솜의 촉매 비활성화를 보일 수 있는 분자 구조의 능력은, 예를 들어 살아있는 세포의 부재하에서 RNA 번역 분석법을 포함하는 시험관 내 분석법 또는 살아있는 세포의 리보솜을 포함하는 체내 분석법과 같은, 숙련자에게 공지된 다양한 분석을 사용하여 관찰될 수 있다. 예를 들어, 숙련자에게 알려진 분석을 사용하여, 시가 독소 촉매 활성에 근거한 분자의 촉매 활성은, 리보솜 틈내기 분석법과 같이 리보솜 RNA(rRNA)에 대한 N-글리코시다아제 활성을 관찰하는 것으로 직접적으로, 그리고/또는 리보솜 기능, RNA 번역, 및/또는 단백질 합성의 억제를 관찰하는 것으로 간접적으로 평가될 수 있다.

[0307] [308] 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 관하여 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "조합(combination)"은 각각의 하위영역이 다음 중 적어도 하나를 포함하는 2 이상의 하위 영역을 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 기술한다: 1) 내인성 에피토프 또는 에피토프 영역에서의 파괴; (2) 포매된 이종 T-세포 에피토프-펩타이드; (3) 삽입된 이종 T-세포 에피토프-펩타이드; 및 (4) A1 단편 영역의 카르복시-말단에 있는 파괴된 퓨린-절단 모티프.

[0308] 서론

[0309] [309] 본 발명은 다양한, 조합의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 그를 포함하는 세포-표적화 분자를 제공한다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정 구체예는 단일 분자에서 예를 들어 1) 그 특정 조합의 요소가 결여된 분자 변종과 비교하여 감소된 항원성 및/또는 면역원성을 보이는 것, 2) 그 특정 조합의 요소가 결여된 분자 변종과 비교하여 감소된 프로테아제-절단을 보이는 것, 3) 그 특정 조합의 요소가 결여된 분자 변종과 비교하여 특정 투여량에서 다세포 유기체에 대해 감소된 비-특이적 독성을 보이는 것, 4) 세포-표면 제시를 위하여 포매된 또는 삽입된 T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 시스템으로 전달하는 것, 그리고/또는 강력한(potent) 세포독성을 보일 수 있는 능력들과 같은, 2 이상의 특성을 야기하는 구조적 요소를 결합한다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예를 들어 세포-표적된 세포독성 치료 분자; 세포-표적된 무독성 전달 매개체; 및 세포-표적된 진단 분자와 같이 다양한 세포-표적화 분자를 생성하기 위한 스캐폴드(scaffold)의 역할을 할 수 있다.

[0310] I. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 일반적인 구조

[0311] [310] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 야생형 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도되었지만 예를 들어 절단 및/또는 아미노산 잔기 치환(들)과 같은 돌연변이와 같은, 하나 이상의 구조적 변형을 포함하는 적어도 하나의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 본 발명은 둘 이상의 다음의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 하위 영역의 조합을 포함하는 향상된 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드의 조작(engineering)을 포함한다: (1) 탈면역된 하위영역, (2) 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 가까운 프로테아제-절단 저항성 하위영역, 및 (3) T-세포 에피토프-펩타이드 포매 또는 삽입 하위영역.

[0312] [311] 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하나 이상의 시가 독소 기능을 보일 수 있는 시가 독소 군의 시가 독소 A 서브유닛 구성원으로부터 유도된 폴리펩타이드이다(Cheung M et al., *Mol Cancer* 9: 28 (2010); WO 2014/164693; WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2015/138452; WO 2015/191764 참조). 시가 독소 기능은 예를 들어, 세포 내제화 증가, 엔도솜 구획으로부터 시토졸로의 준세포 라우팅 지시, 세포내 분해(degradation) 방지, 촉매적 리보솜 비활성화, 세포증식 억제 및/또는 세포독성 효과 유발을 포함한다.

[0313] [312] 단백질 독소의 시가 독소 군은, 예를 들어 시가 독소, 시가-유사 독소 1, 및 시가-유사 독소 2와 같이 구조적으로 그리고 기능적으로 관련된 다양한 자연적으로 발생하는 독소들로 구성된다(Johannes L, Romer W, *Nat Rev Microbiol* 8: 105-16 (2010)). 시가 독소 군의 완전독소 구성원은 일부 숙주 세포의 표면에 존재하는 특정 글리코스핑고리피드를 우선적으로 결합하는 표적화 도메인 및 세포내에 진입하면 영구적으로 리보솜을 비활성화시킬 수 있는 효소적 도메인을 포함한다(Johannes L, Romer W, *Nat Rev Microbiol* 8: 105-16 (2010)). 시가 독소 군의 구성원은 동일한 전반적 구조 및 작용의 메커니즘을 공유한다(Engedal N et al., *Microbial Biotech* 4: 32-46 (2011)). 예를 들어, Stx, SLT-1 및 SLT-2는 무세포 시스템에서는 구별하기 어려운 효소 활성을 나타낸다(Head S et al., *J Biol Chem* 266: 3617-21 (1991); Tesh V et al., *Infect Immun* 61: 3392-402 (1993); Brigotti M et al., *Toxicon* 35:1431?1437 (1997)).

[0314] [313] 시가 독소 군은 *S. dysenteriae* 혈청형 1로부터 분리된 진성(true) 시가 독소(Stx), 장출혈성 *E. Coli*의 혈청형으로부터 분리된 시가-유사 독소 1 변종(SLT1 또는 Stx1 또는 Slt-I), 및 장출혈성 *E. Coli*의 혈청형으로부터 분리된 시가-유사 독소 2 변종(SLT2 또는 Stx2 또는 SLT-2)을 아우른다. SLT1은 Stx와 단 하나의 아미노산

잔기만 다르며, 둘 다 베로세포독소(Verocytotoxins) 또는 베로독소(VT)로 지칭되어왔다(O'Brien A, *Curr Top Microbiol Immunol* 180: 65-94 (1992)). 비록 SLT1 및 SLT2 변종이 1차 아미노산 서열 수준에서 서로 약 53-60%만 유사하긴 하지만, 그들은 시가 독소 군의 구성원에 공통적인 효소 활성 및 세포독성의 메커니즘을 공유한다(Johannes L, Romer W, *Nat Rev Microbiol* 8: 105-16 (2010)). 정의된 아형(subtypes)인 Stx1a, Stx1c, Stx1d 및 Stx2a-g와 같은, 39가지 이상의 상이한 시가 독소가 기술되어있다(Scheutz F et al., *J Clin Microbiol* 50: 2951-63 (2012)). 시가-독소-인코딩 유전자가 수평적 유전자 이동을 통해 박테리아 종 사이에 퍼질 수 있기 때문에 시가 독소 군의 구성원은 자연적으로 어느 박테리아 종에도 국한되지 않는다(Strauch E et al., *Infect Immun* 69: 7588-95 (2001); Bielaszewska M et al., *Appl Environ Micrbiol* 73: 3144-50 (2007); Zhaxybayeva O, Doolittle W, *Curr Biol* 21: R242-6 (2011)). 이종간 전달(interspecies transfer)의 예로서, 환자로부터 분리된 *A. haemolyticus*의 균주에서 시가 독소가 발견되었다(Grotiuz G et al., *J Clin Microbiol* 44: 3838-41 (2006)). 시가 독소를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 새로운 아종이나 또는 종에 진입하면, 시가 독소 아미노산 서열은 유전적 부동 및/또는 선택압으로 인해 시가 독소군의 구성원에 공통적인 세포독성의 메커니즘을 유지하면서, 약간의 서열 변이를 일으킬 수 있는 것으로 추정된다(Scheutz F et al., *J Clin Microbiol* 50: 2951-63 (2012) 참조).

[0315] A. 탈면역된 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드

[0316] [314] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예를 들어 야생형 폴리펩타이드 서열만을 포함하는 야생형 시가 독소, 야생형 시가 독소 폴리펩타이드, 및/또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비교하여 탈면역되었다. 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 척삭동물에 폴리펩타이드 투여 후 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을 감소시키기 위해 각각 적어도 하나의 추정상의(putative) 내인성 에피토프 영역의 파괴를 포함한다. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드는, 자연적으로 발생하든 아니든, 본 명세서, WO 2015/113005 및/또는 WO 2015/113007에 기술된 그리고/또는 숙련자에게 공지된 방법으로 탈면역될 수 있으며, 그로 야기되는 분자는 하나 이상의 시가 독소 A 서브유닛 기능을 유지한다.

[0317] [315] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예를 들어 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프와 같은 내인성 에피토프 또는 에피토프 부위의 파괴를 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 내인성 에피토프 영역의 파괴를 포함하며, 상기 파괴는 척삭동물에 폴리펩타이드 투여 후 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을 감소시키며, 그리고 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예들 들어 상당한 수준의 시가 독소 세포독성과 같은 하나 이상의 시가 독소 A 서브유닛 기능을 보일 수 있다.

[0318] [316] 본 명세서에서 에피토프 영역과 관련하여 사용되는 "파괴된(disrupted)" 또는 "파괴(disruption)"라는 용어는 에피토프 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실, 적어도 하나의 역전된 아미노산 잔기가 에피토프 영역에 있는 2 이상의 아미노산 잔기의 역전, 적어도 하나의 아미노산의 에피토프 영역으로의 삽입, 및 에피토프 영역에서 적어도 하나의 아미노산 잔기의 치환을 의미한다. 돌연변이에 의한 에피토프 영역 파괴는 비-표준 아미노산 및/또는 비-천연(non-natural) 아미노산과의 아미노산 치환을 포함한다. 에피토프 영역은 대안으로 에피토프 영역에서 적어도 하나의 아미노산을 차폐(mask)하는 공유결합으로 연결된 화학구조의 첨가에 의한 아미노산의 변형을 포함하는 돌연변이로도 파괴될 수 있다(예를 들어, 페길레이션(PEGylation)(Zhang C et al., *BioDrugs* 26: 209-15 (2012), 소분자 보조제(Flower D, *Expert Opin Drug Discov* 7: 807-17 (2012), 및 부위-특이 알부민화(albumination)(Lim S et al., *J Control Release* 207-93 (2015) 참조).

[0319] [317] 특정 에피토프 영역 및 파괴는 서열 목록에 제공된 천연 시가 독소 A 서브유닛의 특정 아미노산 위치를 참조하여 본 명세서에 표시되며, 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛이 그의 아미노-말단에 성숙(mature) 시가 독소 A 서브유닛을 생산하기 위해 제거되었으며 숙련자에게 인식될 수 있는, 약 22개 아미노산의 신호 서열을 포함하는 전구체 형태를 포함할 수 있음을 주의한다. 또한, 특정 에피토프 영역 파괴는 본 명세서에서 토의 중인 특정 돌연변이에서 잔기가 치환된 아미노산(예를 들어, S33I는 아미노-말단으로부터 아미노산 잔기 33에 있는 세린에 대한 아이소류신의 아미노산 치환을 의미함)이 뒤따르는, 천연 시가 독소 A 서브유닛 내의 특정 위치에 선천적으로 존재하는(예를 들어, S33은 아미노-말단의 위치 33에 있는 세린 잔기를 의미함) 특정 아미노산(예를 들어, S는 세린 잔기를 의미함)을 참조하는 것으로 표시된다.

[0320] [318] 특정 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 본 명세서에서 제공되는 적어도 하나의 에피토프 영역의 파괴를 포함한다(예를 들어, 표 1-7 및/또는 12 참조). 특정 구체예에서, 본 발명의 탈

면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 WO 2015/113005 또는 WO 2015/113007에 기술된 적어도 하나의 에피토프 영역의 파괴를 포함한다.

[0321] [319] 특정 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 다음으로 이루어지는 선천적으로 배치된 아미노산의 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 적어도 하나의 파괴를 포함하는 전장(全長) 시가 독소 A 서브유닛(예를 들어, SLT-1A(SEQ ID NO:1), StxA(SEQ ID NO:2), 또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3))만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1-15; SEQ ID NO:3의 3-14; SEQ ID NO:3의 26-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 27-37; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 39-48; SEQ ID NO:3의 42-48; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 53-66; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94-115; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141-153; SEQ ID NO:3의 140-156; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 179-190; SEQ ID NO:3의 179-191; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; SEQ ID NO:3의 210-218; SEQ ID NO:3의 240-258; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 243-257; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 254-268; SEQ ID NO:3의 262-278; SEQ ID NO:3의 281-297; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 285-293; 또는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드, 보존된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 하위영역, 및/또는 비-천연 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 서열에서의 균등한 위치.

[0322] [320] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 절단된 시가 독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된다. 시가 독소 A 서브유닛의 절단은 시가 독소 작동체 기능(들)에 영향을 미치지 않고 전체 에피토프 영역(들)의 결실을 야기할 수 있다. 유의한 효소 활성을 보이는 가장 작은 시가 독소 A 서브유닛은 StxA의 잔기 75-247로 구성된 폴리펩타이드였다(Al-Jaufy A et al., *Infect Immun* 62: 956-60 (1994)). SLT-1A, StxA 또는 SLT-2A의 카르복시-말단을 아미노산 1-251로 절단하는 것은 2개의 예측된 B-세포 에피토프 영역, 2개의 예측된 CD4 양성(CD4+) T-세포 에피토프, 및 예측된 불연속 B-세포 에피토프를 제거한다. SLT-1A, StxA, 또는 SLT-2A의 아미노-말단을 75-293으로 절단하는 것은 적어도 3개의 예측된 B-세포 에피토프 영역 및 3개의 예측된 CD4+ T-세포 에피토프를 제거한다. SLT-1A, StxA 또는 SLT-2A의 아미노 및 카르복시-말단 모두를 75-251로 절단하는 것은 적어도 5개의 예측된 B-세포 에피토프 영역; 4개의 추정상의 CD4+ T-세포 에피토프; 및 하나의 예측된 불연속 B-세포 에피토프를 제거한다.

[0323] [321] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 폴리펩타이드는 제공된 에피토프 영역에서 예를 들어 결실, 삽입, 역전, 또는 치환과 같은 적어도 하나의 돌연변이를 가진 전장 또는 절단된 시가독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성될 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 폴리펩타이드는 에피토프 영역 내의 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 파괴를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 폴리펩타이드는 에피토프 영역 내에 적어도 하나의 아미노산의 삽입을 포함하는 파괴를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 폴리펩타이드는 아미노산의 역전을 포함하는 파괴를 포함하며, 적어도 하나의 역전된 아미노산은 에피토프 영역 내에 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 폴리펩타이드는 비-표준 아미노산 또는 화학적으로 변형된 측쇄를 가지는 아미노산으로의 치환과 같은 돌연변이를 포함하는 파괴를 포함한다. 단일 아미노산 치환의 많은 예시는 하기의 실시예에서 제공된다.

[0324] [322] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 천연 서열과 비교하여 A, G, V, L, I, P, C, M, F, S, D, N, Q, H, 및 K로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 하나 이상의 돌연변이를 가지는 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 폴리펩타이드는 천연 서열에 비교하여 단일 돌연변이를 가진 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성될 수 있으며, 치환은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: D에서 A로, D에서 G로, D에서 V로, D에서 L로, D에서 I로, D에서 F로, D에서 S로, D에서 Q로, E에서 A로, E에서 G로, E에서 V로, E에서 L로, E에서 I로, E에서 F로, E에서 S로, E에서 Q로, E에서 N으로, E에서 D로, E에서 M으로, E에서 R로, G에서 A로, H에서 A로, H에서 G로, H에서 V로, H에서 L로, H에서 I로, H에서 F로, H에서 M으로, K에서 A로, K에서 G로, K에서 V로, K에서 L로, K에서 I로, K에서 M으로, K에서 H로, L에서 A로, L에서 G로, N에서 A로, N에서 G로, N에서 V로, N에서 L로, N에서 I로, N에서 F로, P에서 A로, P에서 G로, P에서 F로, R에서 A로, R에서 G로, R에서 V로, R에서 L로, R에서 I로, R에서 F로, R에서 M으로, R에서 Q로, R에서 S로, R에서 K로, R에서 H로, S에서 A로, S에서 G로, S에서 V로, S에서 L로, S에서 I로, S에서 F로, S에서 M으로, T에서 A로, T에서 G로, T에서 V로, T에서 L로, T에서 I로, T에서 F로, T에서 M으로, T에서 S로, Y에서 A로, Y에서 G로, Y에서 V로, Y에서 L로, Y에서 I로, Y에서 F로, 그리고 Y에서 M으로.

[0325] [323] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 천연 서열과 비교하여 하나 이상의 돌연변이를 가진 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성되고, 이는 적어도

하나의 면역원성 잔기의 그리고/또는 에피토프 영역 내에서의 아미노산 치환을 포함하며, 적어도 하나의 상기 치환은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 선천적으로 배치된 아미노산의 군에서 일어난다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 44; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 46; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 49; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 50; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 51; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 54; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 56; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 57; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 84; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 88; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 104; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 105; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 107; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 108; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 111; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 154; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 198; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; SEQ ID NO:3의 241; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 242; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247; SEQ ID NO:3의 247; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248; SEQ ID NO:3의 250; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286.

[0326] [324] 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역원성 잔기의 그리고/또는 에피토프 영역 내에서의 아미노산 치환을 가진 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성되고, 적어도 하나의 상기 치환은 다음의 선천적인 위치 중 하나에 배치된 자연적으로 발생하는 아미노산에 상대적으로 비-보존성 아미노산에 대한 것이다(예를 들어, 하기의 표 C 참조): SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의44 ; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 46; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 49; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 50; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 51; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 54; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 56; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 57; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 84; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 88; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 104; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 105; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 107; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 108; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 111; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 154; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 198; SEQ ID

NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; SEQ ID NO:3의 241; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 242; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247; SEQ ID NO:3의 247; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248; SEQ ID NO:3의 250; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286.

[0327] [325] 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 최소한 하나의 아미노산 치환을 가진 전장 또는 절단된 시가독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된다: K1에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T4에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D6에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; S8에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T8에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; T9에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S9에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; K11에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T12에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S33에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; S43에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G44에서 A 및 L로; S45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; T45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G46에서 A 및 P로; D47에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; N48에서 A, G, V, L, 및 M으로; L49에서 A 또는 G로; F50; A51에서 V로; D53에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; V54에서 A, G, 및 L로; R55에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; G56에서 A 및 P로; I57에서 A, G, M, 및 F로; L57에서 A, G, M, 및 F로; D58에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; P59에서 A, G, 및 F로; E60에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R로; E61에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R로; G62에서 A로; D94에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; R84에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; V88에서 A 및 G로; I88에서 A, G, 및 V로; D94로; S96에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T104에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; A105에서 L로; T107에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S107에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; L108에서 A, G, 및 M으로; S109에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T109에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; G110에서 A로; D111에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D141에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G147에서 A로; V154에서 A 및 G로; R179에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; T180에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; T181에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D183에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D184에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; L185에서 A, G, 및 V로; S186에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; G187에서 A로; R188에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; S189에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; D197에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D198에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; R204에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R205에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K 및 H로; C242에서 A, G, V, 및 S로; S247에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; Y247에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; R248에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R250에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R251에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; C262에서 A, G, V, 및 S로; D264에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G264에서 A로; 및 T286에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로.

[0328] [326] 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 다음의 아미노산 치환을 가진 전장 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된다: K1A, K1M, T4I, D6R, S8I, T8V, T9I, S9I, K11A, K11H, T12K, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, S45I, T45V, T45I, G46P, D47M, D47G, N48V, N48F, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, D53G, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F, E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, R84A, V88A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, T109V, G110A, D111T, S112V, D141A, G147A, V154A, R179A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185V, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, R188L, S189A, D198A, R204A, R205A, C242S, S247I, Y247A, R248A, R250A, R251A, 또는 D264A, G264A, T286A, 및/또는 T286I. 이러한 에피토프 파괴 치환은 탈면역된 시가 독소 폴리펩타이드를 형성하기 위해 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 한 에피토프 영역 당 다수의 치환 및/또는 다수의 파괴된 에피토프 영역과 결합할 수 있다. 예를 들어, 선천적으로 배치된 곳에서의 치환 K1A, K1M, T4I, D6R, S8I, T8V, T9I, S9I, K11A, K11H, T12K, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, S45I, T45V, T45I, G46P, D47M, D47G, N48V, N48F, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, D53G, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F, E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, R84A, V88A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, T109V, G110A, D111T, S112V, D141A, G147A, V154A, R179A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185V, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, R188L, S189A, D198A, R204A, R205A, C242S, S247I, Y247A, R248A, R250A, R251A, 또는 D264A, G264A, T286A, 및/또는 T286I는 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성하기 위해 선천적으로 배치된 곳에서의 치환 K1A, K1M, T4I, D6R, S8I, T8V, T9I, S9I, K11A, K11H, T12K, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, S45I, T45V, T45I, G46P, D47M, D47G, N48V, N48F, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, D53G, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F,

E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, R84A, V88A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, T109V, G110A, D111T, S112V, D141A, G147A, V154A, R179A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185V, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, R188L, S189A, D198A, R204A, R205A, C242S, S247I, Y247A, R248A, R250A, R251A, 또는 D264A, G264A, T286A, 및/또는 T286I 치환과 가능한 곳에서는 결합할 수 있다.

[0329] [327] 본 명세서에서 기술된 어느 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 하위영역 및/또는 에피토프 파괴 돌연변이라도 단독으로 또는 본 발명의 방법을 포함하여 본 발명의 각각의 개별 구체예와 결합하여 사용될 수 있다.

[0330] B. 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드

[0331] [328] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (1) 카르복시-말단을 가진 시가 독소 A1 단편 유래 영역 및 (2) 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 있는 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 시가 독소 구성요소와 예를 들어 세포-표적화 결합 영역과 같은 세포-표적화 분자의 다른 구성요소 사이의 연결의 안정을 향상시키는 것은, 예를 들어 단백질분해의 결과와 같이, 연결의 파괴 및 세포-표적화의 손실로 인한 비-특이적 독성을 감소시키는 것으로 유기체 투여 후 그의 독성 프로파일을 향상시킬 수 있다.

[0332] [329] 시가 독소 군의 구성원들의 시가 독소 A 서브유닛은 시가 독소 기능에 중요한 그의 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 보존된 퓨린-절단 부위를 포함한다. 퓨린-절단 부위 모티프 및 퓨린-절단 부위는 숙련자에 의해 표준 기술 및/또는 본 명세서의 정보를 사용하여 확인될 수 있다.

[0333] [330] 시가 독소 세포독성의 모델은 중독된 세포에서 퓨린에 의한 시가 독소 A 서브유닛의 세포내 단백질분해 처리가 1) 시가 완전독소의 나머지로부터 A1 단편의 유리(liberation), 2) A1 단편의 카르복시-말단에서 소수성 도메인을 노출시키는 것에 의한 소포체로부터의 A1 단편의 이탈(escape), 및 3) A1 단편의 효소적 활성화를 위하여 중요하다는 것이다(Johannes L, Romer W, *Nat Rev Microbiol* 8: 105-16 (2010) 참조). 중독된 세포의 소포체에 있는 A2 단편 및 시가 완전독소의 나머지 구성요소로부터 시가 독소 A1 단편의 효율적인 유리는 시토졸로의 효율적인 세포내 라우팅, 최대 효소 활성, 효율적인 리보솜 비활성화, 및 최적의 즉 야생형 시가 독소에 필적하는 세포독성을 달성하기 위해 필수적이다(예를 들어, WO 2015/191764 및 그 안의 참고문헌 참조).

[0334] [331] 시가 독소 중독 중에, A 서브유닛은 보존된 아르기닌 잔기의 카르복시 결합에서 퓨린에 의해 단백질분해적으로(proteolytically) 절단된다(예를 들어, StxA 및 SLT-1A의 위치 251의 아르기닌 잔기 및 Stx2A 및 SLT-2A의 위치 250의 아르기닌 잔기). 시가 독소 A 서브유닛의 퓨린 절단은 엔도솜 및/또는 골지(Golgi) 구획에서 일어난다. 퓨린은 다양한 세포 유형에서, 검사된 모든 인간 조직에서 그리고 대부분의 동물세포에 의해 발현되는 특수화된(specialized) 세린 엔도프로테아제이다. 퓨린은 흔히 최소의 이염기성 공통 모티프(consensus motif) R-x-(R/K/x)-R에 중심을 둔 접근가능(accessible) 모티프를 포함하는 폴리펩타이드를 절단한다. 시가 독소 군의 구성원의 A 서브유닛은 퓨린에 의해 절단된 보존된 S-R/Y-x-x-R 모티프를 가진 보존된, 표면-노출된, 확장 루프 구조(예를 들어, StxA 및 SLT-1A의 242-261 및 SLT-2의 241-260)를 포함한다. StxA의 아미노산 잔기 242-261에 배치된 표면 노출된 확장 루프 구조는 StxA의 퓨린-유도 절단을 위해 요구되며, 최소 퓨린-절단 모티프 R-x-x-R에 인접한(flanking) 특징을 포함한다.

[0335] [332] 시가 독소 A 서브유닛 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있는 퓨린-절단 모티프 및 퓨린-절단 부위는 표준 방법 및/또는 본 명세서의 정보를 사용하는 숙련자에 의해 확인될 수 있다. 퓨린은 최소 공통 모티프 R-x-x-R을 절단한다(Schalken J et al., *J Clin Invest* 80: 1545-9 (1987); Bresnahan P et al., *J Cell Biol* 111: 2851-9 (1990); Hatsuzawa K et al., *J Biol Chem* 265: 22075-8 (1990); Wise R et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 9378-82 (1990); Molloy S et al., *J Biol Chem* 267: 16396-402 (1992)). 이와 일관되게, 많은 퓨린 억제제는 모티프 R-x-x-R을 포함하는 펩타이드를 포함한다. 퓨린의 합성 억제제의 예는 펩타이드 R-V-K-R(SEQ ID NO:537)을 포함하는 분자이다(Henrich S et al., *Nat Struct Biol* 10: 520-6 (2003)). 일반적으로, 2개의 아미노산 잔기에 의해 분리된, 2개의 양전하로 하전된 아미노산을 가진, 표면 접근 가능, 이염기성 아미노산 모티프를 포함하는 펩타이드 또는 단백질은 모티프에서 마지막 기본 아미노산의 카르복시 결합에서 일어나는 절단의 퓨린-절단에 민감할 것으로 예측될 수 있다.

[0336] [333] 퓨린에 의해 절단된 기질(substrate)에 있는 공통 모티프는 어느 정도의 특이성을 가지는 것으로 확인되었다. 퓨린-절단 모티프는 Schechter I, Berger, A, *Biochem Biophys Res Commun* 32: 898-902 (1968)에 기술된 명명법을 사용하여 P14 내지 P6'으로 표지될 수 있는, 20개의 연속적인 아미노산 잔기의 영역을 포함하는 것으

로 기술되었다(Tian S et al., *Int J Mol Sci* 12: 1060-5 (2011)). 이 명명법에 따르면, 퓨린-절단 부위는 P1으로 지정된 아미노산 잔기의 카르복시 결합에 있고, 그리고 퓨린-절단 모티프의 아미노산 잔기는 이 대조 P1 잔기로부터 아미노-말단을 향한 방향으로 P2, P3, P4 등의 번호가 붙는다. P1 대조 잔기로부터 카르복시-말단을 향해 가는 모티프의 아미노산 잔기는 P2', P3', P4' 등의 프라임 부호를 가진 번호가 붙는다. 이 명명법을 사용하여, P6 내지 P2' 영역은 퓨린의 효소 도메인에 의해 결합된 퓨린 절단 모티프의 핵심(core) 기질을 기술한다. 두 인접 영역 P14 내지 P7 및 P3' 내지 P6'는 흔히 그 사이에 위치한 핵심 퓨린 절단 부위에 대한 접근성을 증가시키기 위해 극성 아미노산 잔기가 풍부하다.

[0337] [334] 일반적인 퓨린-절단 부위는 흔히 P4-P3-P2-P1과 일치하는 공통 모티프 R-x-x-R로 기술되며, 상기 "R"은 아르기닌 잔기를 나타내고(상기의 표 A 참조), 대시 "-"는 펩타이드 결합을 나타내고, 그리고 소문자 "x"는 어느 아미노산 잔기를 나타낸다. 그러나 다른 잔기 및 위치는 퓨린-절단 모티프를 더 정의하는 것을 도와줄 수 있다. 약간 더 정제된 퓨린-절단 부위 공통 모티프는 흔히 공통 모티프 R-x-[K/R]-R(사선 "/"은 "또는"을 의미하고 그리고 동일한 위치에서 대안적인 아미노산 잔기를 나눔)로 보고되고, 이는 P4-P3-P2-P1과 일치하며, 퓨린이 이 모티프를 포함하는 기질을 절단하는데 강한 선호를 가진 것이 관찰되었기 때문이다.

[0338] [335] 최소 퓨린-절단 부위 R-x-x-R에 더하여, 더 큰 퓨린-절단 모티프가 특정 위치에서의 특정 아미노산 잔기 선호도와 함께 기술되었다. 다양한 공지된 퓨린 기질을 비교하는 것으로, 20개 아미노산 잔기 길이의 퓨린-절단 부위 모티프에 있는 아미노산 잔기에 대하여 특정 물리 화학적인 성질이 특징지어졌다. 퓨린-절단 모티프의 P6 내지 P2' 영역은 퓨린의 효소 도메인과 물리적으로 상호작용하는 핵심 퓨린-절단 부위를 기술한다. 두 인접 영역 P14 내지 P7 및 P3' 내지 P6'는 흔히 그 사이에 위치한 핵심 퓨린 절단 부위에 대한 표면 접근성을 증가시키기 위해 극성 아미노산 잔기가 풍부한 친수성이다.

[0339] [336] 일반적으로 위치 P5 내지 P1 퓨린-절단 모티프 영역은 양전하 및/또는 높은 등전점(isoelectric points)을 가진 아미노산 잔기를 포함하는 경향이 있다. 특히, 퓨린 단백질분해 위치를 표시하는 P1 위치는 일반적으로 아르기닌이 차지하지만, 다른 양전하로 하전된 아미노산 잔기가 이 위치에 발생할 수 있다. 위치 P2 및 P3는 유연한(flexible) 아미노산 잔기에 의해 차지되는 경향이 있고, 그리고 특히 P2는 아르기닌, 리신, 또는 때때로 글라이신과 같이 매우 작고 유연한 아미노산 잔기에 의해 차지되는 경향이 있다. P4 위치는 퓨린 기질에서 양전하로 하전된 아미노산 잔기에 의해 차지되는 경향이 있다. 그러나 만일 P4 위치가 지방족 아미노산 잔기에 의해 차지되면, 작용기는 위치(들) P5 및/또는 P6에 위치한 양전하로 하전된 잔기로 보상될 수 있다. 위치 P1' 및 P2'는 보통 지방족 및/또는 소수성 아미노산 잔기에 의해 차지되는고, P1' 위치는 가장 흔히 세린에 의해 차지된다.

[0340] [337] 2개의 친수성의 인접 영역은 극성, 친수성의 그리고 더 작은 아미노산 작용기를 가진 아미노산 잔기에 의해 차지되는 경향이 있지만, 특정의 확인된 퓨린 기질에서 인접 영역은 어느 친수성 아미노산 잔기도 포함하지 않는다(Tian S, *Biochem Insights* 2: 9-20 (2009) 참조).

[0341] [338] 시가 독소 A1 단편 및 A2 단편 사이의 이음부에 있는 천연 시가 독소 A 서브유닛에서 발견되는 20개의 아미노산 잔기, 퓨린-절단 모티프 및 퓨린-절단 부위는 특정 시가 독소에서 잘 특징지어진다. 예를 들어, StxA(SEQ ID NO:2) 및 SLT-1A(SEQ ID NO:1)에서 이 퓨린-절단 모티프는 L238 내지 F257에 선천적으로 배치되고, 그리고 이 퓨린-절단 모티프는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)에서 V237 내지 Q256에 선천적으로 배치된다. 본 명세서에 기술된 아미노산 상동성(homology), 실험, 및/또는 퓨린-절단 분석법에 근거하여 숙련자는 다른 천연 시가 독소 A 서브유닛 또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에서 퓨린-절단 모티프를 확인할 수 있으며, 상기 모티프는 실제 퓨린-절단 모티프이거나 또는 진핵세포 내에서 그 분자의 퓨린-절단 이후 A1 및 A2 단편의 생산을 야기할 것으로 예상된다.

[0342] [339] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (1) 카르복시-말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드 및 (2) 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 있는 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드의 카르복시-말단은 숙련자에 의해 예를 들어 (i) 자연적으로 발생하는 시가 독소로 보존된 퓨린-절단 모티프, (ii) 자연적으로 발생하는 시가 독소로 보존된 표면 노출된 연장 루프, 및/또는 (iii) ERAD 시스템에 의해 인식될 수 있는 대부분 소수성인(즉, 소수성 "패치(patch)") 아미노산 잔기의 구간(stretch)을 확인하기 위한 단백질 서열 정렬 소프트웨어를 사용하는 것과 같이, 당업계에 공지된 기술을 사용하는 것으로 확인될 수 있다.

[0343] [340] 본 발명의 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (1) 그의 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 있는 어느 퓨린-절단 모티프도 완전히 결여되었을 수 있거나 그리고/또는 (2) 그의 시가 독소

A1 단편 영역의 카르복시-말단에 그리고/또는 시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단으로부터 유도된 영역에 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함할 수 있다. 퓨린-절단 모티프의 파괴는, 예를 들어 번역 후 변형(들), 아미노산 작용기에서 하나 이상의 원자의 변경, 아미노산 작용기에 하나 이상의 원자의 추가, 비-단백질성 모이어티(들)와의 연관, 및/또는 분지(branched) 단백질성 구조를 야기하는 것과 같은 아미노산 잔기, 펩타이드, 폴리펩타이드에 대한 연결과 같은, 퓨린-절단 모티프에서 아미노산 잔기에 대한 다양한 변경을 포함한다.

[0344] [341] 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 본 명세서에 기술된, WO 2015/191764에 기술된, 그리고/또는 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여, 자연적으로 발생하는 것이든 아니든, 시가 독소 폴리펩타이드 및/또는 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드로부터 생성될 수 있으며, 결과로 야기된 분자는 여전히 하나 이상의 시가 독소 A 서브유닛 기능을 유지한다.

[0345] [342] 퓨린-절단 부위 또는 퓨린-절단 모티프와 관련하여 본 발명의 목적상, "파괴(disruption)" 또는 "파괴된(disrupted)"이란 용어는, 예를 들어 야생형 시가 독소 A 서브유닛 또는 야생형 폴리펩타이드 서열만을 포함하는 야생형 시가 독소 A 서브유닛으로부터 유도된 폴리펩타이드의 퓨린-절단에 비교하여 시가 독소 A1 단편 영역 또는 그로부터 유도된 확인 가능한 영역의 카르복시-말단 근위의 퓨린-절단에서 감소를 야기하는 돌연변이와 같은, 자연적으로 발생하는 퓨린-절단 부위 및/또는 퓨린-절단 모티프로부터의 변경을 의미한다. 퓨린-절단 모티프에 있는 아미노산 잔기에 대한 변경은, 예를 들어 퓨린-절단 모티프의 결실, 삽입, 역전, 치환 및/또는 카르복시-말단 절단과 같은 퓨린-절단 모티프에서의 돌연변이뿐만 아니라, 예를 들어 글리코실화, 알부민화, 및 그와 같이 분자를 아미노산 잔기의 작용기에 접합(conjugating) 또는 연결시키는 것을 포함하는 것의 결과와 같이, 번역 후 변형을 포함한다. 퓨린-절단 모티프가 약 20개의 아미노산 잔기로 구성되기 때문에, 이론적으로, 이러한 20개 위치 중 어느 하나의 하나 이상의 아미노산 잔기를 수반하는 변경, 변형, 돌연변이, 결실, 삽입 및/또는 절단은 퓨린-절단 민감도의 감소를 야기할 수 있다(Tian S et al., Sci Rep 2: 261 (2012)). 퓨린-절단 부위 및/또는 퓨린-절단 모티프의 파괴는, 예를 들어 포유동물의 혈관계에 흔한 트립신 및 세포외 프로테아제와 같은, 다른 프로테아제에 의한 절단에 대한 저항성을 증가시킬 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 주어진 파괴가 주어진 프로테아제의 절단 민감성에 미치는 효과는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 숙련자에 의해 시험 될 수 있다.

[0346] [343] 본 발명의 목적상, "파괴된 퓨린-절단 모티프"는 시가 독소 A1 단편 및 A2 단편 영역의 이음부에서 천연 시가독소 A 서브유닛에서 찾을 수 있고 그리고 시가 독소 A 서브유닛의 퓨린 절단이 A1 및 A2 단편의 생산을 야기하도록 배치된 보존된 퓨린-절단 모티프를 나타내는 20개의 아미노산 잔기 영역으로부터 유도된 하나 이상의 아미노산 잔기에 대한 변경을 포함하는 퓨린-절단 모티프이고, 상기 파괴된 퓨린-절단 모티프는 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에서 기술된 적절한 분석법을 사용하여 퓨린-절단을 모니터하기에 충분한 크기의 카르복시-말단 폴리펩타이드에 융합된 야생형 시가 독소 A1 단편 영역을 포함하는 대조 분자와 비교하여 실험적으로 재현가능한 방식으로 감소된 퓨린-절단을 보인다.

[0347] [344] 퓨린-절단 부위 및 퓨린-절단 모티프를 파괴할 수 있는 돌연변이 유형의 예로는 아미노산 잔기 결실, 삽입, 절단, 역전 및/또는 비-표준 아미노산 및/또는 비-천연 아미노산과의 치환을 포함하는 치환이 있다. 그에 더하여, 퓨린-절단 부위 및 퓨린-절단 모티프는, 예를 들어 PEGylation, 소분자 보조제의 결합(coupling), 및/또는 부위-특이 알부민화의 결과와 같은, 부위 또는 모티프에서 적어도 하나의 아미노산을 차폐하는 공유결합된 구조의 추가에 의한 아미노산의 변형을 포함하는 돌연변이에 의해 파괴될 수 있다.

[0348] [345] 만약 퓨린-절단 모티프가 돌연변이 및/또는 비-천연 아미노산 잔기의 존재에 의해 파괴되었다면, 특정의 파괴된 퓨린-절단 모티프는 어느 퓨린-절단 모티프와도 관련이 있는 것으로 쉽게 인식되지 않을 수도 있다. 그러나 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단은 인식 가능할 것이며, 그리고 퓨린-절단 모티프가 파괴되지 않았다면 그가 어디에 위치할지를 정할 것이다. 예를 들어, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 시가 독소 A 서브유닛 및/또는 시가 독소 A1 단편과 비교하여, 카르복시-말단 절단 때문에 퓨린-절단 모티프의 20개 미만의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0349] [346] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 폴리펩타이드는 (1) 카르복시-말단을 가지는 시가 독소 A1 단편 유래 폴리펩타이드, 및 (2) 시가 독소 A1 폴리펩타이드 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하며, 상기 시가 독소 폴리펩타이드(및 그를 포함하는 어느 세포-표적화 분자)는 예를 들어 A1 단편의 카르복시-말단 및/또는 A1 및 A2 단편 사이의 보존된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 야생형 시가 독소 폴리펩타이드와 같은 대조 분자에 비해 더욱 퓨린-절단 저항성이다. 예를 들어, 대조 분자와 비교하여 하나의 분자의 퓨린-절단에서의 감소는 동일한 조건을 사용하여 실행되는 하기의 실시예에서 기술된 시험관 내, 퓨린-절단 분석법을 사

용하여, 그리고 퓨린 절단의 변화를 양적으로 측정하기 위하여 절단으로 야기된 어느 단편의 밴드 밀도의 정량화(quantitation)를 실행하는 것으로 결정될 수 있다.

[0350] [347] 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 시험관 내 및/또는 체내 퓨린-절단에 대해 더 강하게 저항한다.

[0351] [348] 일반적으로 본 발명의 세포-표적화 분자의 프로테아제-절단 민감도는 그를 그의 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 시가 독소 A1 단편을 포함하는 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드로 대체된 동일한 분자에 비교하는 것으로 실험된다. 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 본 발명의 분자는, 예를 들어 하기의 실시예 2에 기술된 대조 분자 SLT-1A-WT::scFv-1와 같이, 그의 카르복시-말단에서 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 융합된 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 대조 분자에 비교하여 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 그 이상의 시험관 내 퓨린-절단 감소를 보인다.

[0352] [349] 몇 가지 퓨린-절단 모티프의 파괴가 서술되었다. 예를 들어 2개의 보존된 아르기닌을 최소 R-x-x-R 모티프에서 알라닌으로 돌연변이 시키는 것은 퓨린 및/또는 퓨린-유사 프로테아제에 의한 처리를 완전히 차단하였다(예를 들어, Duda A et al., *J Virology* 78: 13865-70 (2004) 참조). 퓨린-절단 부위 모티프가 약 20개의 아미노산 잔기로 이루어지기 때문에, 이론적으로, 이러한 20개의 아미노산 잔기 위치들 중 어느 하나라도 하나 이상을 포함하는 특정 돌연변이는 퓨린 절단을 제거하거나 또는 퓨린 절단 효율을 줄일 수 있다(예를 들어, Tian S et al., *Sci Rep* 2: 261 (2012) 참조).

[0353] [350] 특정 구체예에서, 본 발명의 분자는 시가 독소 군의 구성원의 적어도 하나의 A 서브유닛으로부터 유도된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하며, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 A 서브유닛의 보존되고, 접근성이 높은 프로테아제-절단 민감성 루프로부터 유도된 하나 이상의 아미노산에서의 파괴를 포함한다. 예를 들어, StxA 및 SLT-1A에서 이 접근성이 높은 프로테아제-민감성 루프는 아미노산 잔기 242 내지 261에 선천적으로 배치되고, 그리고 SLT-2A에서 이 보존된 루프는 아미노산 잔기 241 내지 261에 선천적으로 배치된다. 폴리펩타이드 서열 상동성에 근거하여, 숙련자는 이 보존된, 접근성이 높은 루프 구조를 다른 시가 독소 A 서브유닛에서 확인할 수 있다. 이 루프에서 아미노산 잔기에 대한 특정 돌연변이는 루프 내에서 특정 아미노산의 단백질분해 절단에 대한 접근성을 감소시킬 수 있으며, 이는 퓨린-절단 민감도를 감소시킬 수 있다.

[0354] [351] 특정 구체예에서, 본 발명의 분자는 시가 독소 서브유닛 중에 보존된 표면-노출된 프로테아제 민감성 루프에서의 돌연변이를 포함하는 파괴된 퓨린-저러단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 분자는 시가 독소 A 서브유닛의 이 프로테아제-민감성 루프에서의 돌연변이를 포함하는 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하며, 상기 돌연변이는 퓨린-절단 민감성이 감소되도록 루프 내의 특정 아미노산 잔기의 표면 접근성을 감소시킨다.

[0355] [352] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 파괴된 퓨린-절단 모티프는, 예를 들어 최소 퓨린-절단 모티프 R/Y-x-x-R의 위치 1 및 4의 아미노산 잔기와 같이, 공통 아미노산 잔기 P1 및 P4 중 하나 또는 둘 모두의 존재, 위치 또는 작용기의 관점에서의 파괴를 포함한다. 예를 들어, 최소 퓨린 공통 부위 R-x-x-R의 2개의 아르기닌 잔기 중 하나 또는 둘 모두 알라닌으로 돌연변이 시키는 것은 퓨린-절단 모티프를 파괴하고 그리고 그 부위에서 퓨린-절단을 방지할 것이다. 유사하게, 최소 퓨린-절단 모티프 R-x-x-R의 아르기닌 잔기 중 하나 또는 둘 모두의 숙련자에게 공지된 어느 비-보존성 아미노산 잔기로의 아미노산 잔기 치환은 상기 모티프의 퓨린-절단 민감도를 감소시킬 것이다. 특히, 예를 들어 A, G, P, S, T, D, E, Q, N, C, I, L, M, V, F, W, 및 Y와 같이 양전하를 가지지 않는 어느 비-염기성 아미노산 잔기로의 아르기닌의 아미노산 잔기 치환은 파괴된 퓨린-절단 모티프를 야기할 것이다.

[0356] [353] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 파괴괸 퓨린-절단 모티프는 2 외의 중간(intervening) 아미노산 잔기의 수에 관하여 공통 아미노산 잔기 P4 및 P1 사이의 공간에서의 파괴를 포함하고, 그러므로 P4 및/또는 P1을 다른 위치로 변경하고 그리고 P4 및/또는 P1 지정을 제거한다. 예를 들어, 최소 퓨린-절단 부위 또는 핵심 퓨린-절단 모티프의 퓨린-절단 모티프 내의 결실은 퓨린-절단 모티프의 퓨린-절단 민감도를 감소시킬 것이다.

[0357] [354] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 서브유닛에 비해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는, 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있어서, 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 R248 및/또는 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R251; 그리고 SLT-2A 유래

시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있어서, 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 Y247 및/또는 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R250과 같이, 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0358] [355] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 파괴되지 않은 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R를 포함하지만, 그 대신, 예를 들어 241-247 및/또는 252-259에 선천적으로 배치된 퓨린-절단 모티프 인접 영역에서 하나 이상의 아미노산 잔기에서의 아미노산 잔기 치환과 같은, 파괴된 인접 영역을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 P1-P6 영역에 위치한 하나 이상의 아미노산 잔기의 치환을 포함하고, 이는 P1'을 예를 들어 R, W, Y, F 및 H와 같은 부피가 큰(bulky) 아미노산으로 돌연변이 시키고, P2'를 극성 및 친수성 아미노산 잔기로 돌연변이 시키고; 그리고 퓨린-절단 모티프의 P1'-P6' 영역에 위치한 하나 이상의 아미노산 잔기를 하나 이상의 부피가 크고 그리고 소수성의 아미노산 잔기로 치환한다.

[0359] [356] 특정 구체예에서, 퓨린-절단 모티프의 파괴는 퓨린-절단 모티프 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입, 역전 및/또는 돌연변이를 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 또는 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 249-251, 또는 시가-유사 독소 2(SEQ ID NO:3)의 247-250에 선천적으로 배치된, 또는 보존된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 비-천연 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 서열에서 균등한 위치에 배치된 아미노산 서열의 파괴를 포함할 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 퓨린-절단 모티프 내의 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 파괴를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 프로테아제-절단 모티프 영역 내의 적어도 하나의 아미노산의 삽입을 포함하는 파괴를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 아미노산의 역전을 포함하는 파괴를 포함하며, 여기서 적어도 하나의 역전된 아미노산은 프로테아제 모티프 영역 내에 있다. 특정의 또 다른 구체 예에서, 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 비-표준 아미노산 또는 화학적으로 변형된 측쇄를 가진 아미노산으로의 아미노산 치환과 같은 돌연변이를 포함하는 파괴를 포함한다. 단일 아미노산 치환의 예는 하기의 실시예에서 제공된다.

[0360] [357] 본 발명의 분자의 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프 내의 9, 10, 11개 또는 그 이상의 카르복시-말단 아미노산 잔기의 결실을 포함한다. 이러한 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 부위 또는 최소 퓨린-절단 모티프를 포함하지 않을 것이다. 다시 말해서, 특정 구체예는 A1 단편 영역의 카르복시-말단에서 퓨린-절단 부위가 결여되어 있다.

[0361] [358] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 아미노산 잔기 결실 및 아미노산 잔기 치환 모두 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있어서, 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 R248 및/또는 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R251; 그리고 SLT-2A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있어서, 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 Y247 및/또는 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R250과 같이, 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에 하나 이상의 아미노산 잔기 결실 및 치환을 포함한다.

[0362] [359] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 아미노산 잔기 결실 및 아미노산 잔기 치환뿐만 아니라 카르복시-말단 절단을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있어서, 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 R248 및/또는 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R251; 그리고 SLT-2A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있어서, 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 Y247 및/또는 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 R250과 같이, 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에 하나 이상의 아미노산 잔기 결실 및 치환을 포함한다.

[0363] [360] 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내의 아미노산 잔기 치환 및, 예를 들어 StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있어서, 선천적 아미노산 위치 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 또는 그 이상에서 끝나고, 적절한 곳에서 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 R248 및/또는 R251을 포함하는

절단; 그리고 SLT-2A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 있어서, 선천적 아미노산 위치 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 또는 그 이상에서 끝나고, 적절한 곳에서 어느 비-양전하로 하전된 아미노산 잔기로 치환된 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 Y247 및/또는 R250을 포함하는 절단과 같은, 카르복시-말단 절단 모두 포함한다.

[0364] [361] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여, 삽입된 아미노 잔기(들)가 새로운 퓨린-절단 부위를 생성하지 않는 한, 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입을 포함한다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입은, 예를 들어 249 또는 250에서, 즉 R248 및 R251 사이에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입을 포함하는 StxA 및 SLT-1A 유래 폴리펩타이드, 또는 248 또는 249에서, 즉 Y247 및 R250 사이에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입을 포함하는 SLT-2A 유래 폴리펩타이드와 같이, 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R의 아르기닌 잔기 사이의 자연적 공간을 파괴시킨다.

[0365] [362] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 아미노산 잔기 삽입 및 카르복시-말단 절단 모두 포함한다. 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 아미노산 잔기 삽입 및 아미노산 잔기 치환 모두 포함한다. 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 아미노산 잔기 삽입 및 아미노산 잔기 결실 모두 포함한다.

[0366] [363] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 아미노산 잔기 결실, 아미노산 잔기 삽입 및 아미노산 잔기 치환을 포함한다.

[0367] [364] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비교하여 아미노산 잔기 결실, 삽입, 치환 및 카르복시-말단 절단을 포함한다.

[0368] [365] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 아미노산, 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드를 포함하는 분자 모이어티에 펩타이드 결합으로 직접적으로 융합되고, 융합된 구조는 단일의 연속 폴리펩타이드를 포함한다. 이러한 융합 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프를 뒤따르는 아미노산 서열은 융합 이음부에 새로운 퓨린-절단 부위를 생성해서는 안 된다.

[0369] [366] 상기의 어느 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 하위영역 및 파괴된 퓨린-절단 모티프라도 단독으로 또는 본 발명의 방법들을 포함한 본 발명의 개별 구체예와 결합하여 사용될 수 있다.

[0370] C. T-세포 과다-면역된 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드

[0371] [367] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 포매 또는 삽입된 에피토프-펩타이드를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 에피토프-펩타이드는, 예를 들어 시가 독소 A 서브유닛에 대해 이종으로 고려되는 에피토프와 같은, 이종 T-세포 에피토프-펩타이드이다. 특정의 또 다른 구체예에서, 에피토프-펩타이드는 CD8+ T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, CD8+ T-세포 에피토프는 10^{-4} 몰 이하의 해리 상수(K_D)가 특징인 MHC 클래스 I 분자에 대한 결합 친화성을 가지거나 그리고/또는 야기되는 MHC 클래스 I 에피토프-펩타이드 복합체가 10^{-4}몰 이하의 해리 상수(K_D)가 특징인 T-세포 수용체(TCR)에 대한 결합 친화성을 가진다.

[0372] [368] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 예를 들어 인간 CD8+ T-세포 에피토프와 같은, 포매되거나 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 이종 T-세포 에피토프는 자연적으로 발생하는 시가 독소 폴리펩타이드 또는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 유도된 부모 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에서 확인가능한 내인성 에피토프 또는 에피토프 영역(예를 들어, B-세포 에피토프 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프)을 파괴하기 위하여 포매되거나 또는 삽입된다.

[0373] [369] 본 발명의 특정 구체예에 있어서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(및 그를 포함하는 어느 세포-표적화 분자)는, 예를 들어 야생형 시가 독소 폴리펩타이드에 비교하여, CD8+ T-세포 과다-면역되었다. 본 발명의 CD8+ T-세포 과다-면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 각각 포매된 또는 삽입된 T-세포 에피토프-펩타이드를 포함한다. 과다-면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 본 명세서에 기술된, WO 2015/113007에 기술된, 그리고/또는 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 자연적으로 발생하는 것이든 아니든 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 시가 독소 A 서브유닛 펩타이드로부터 생성될 수 있으며, 야기되는 분자는 하나 이상의 시가 독소 A 서

브유닛 기능을 유지한다.

[0374] [370] 청구된 발명의 목적상, T-세포 에피토프는 항원성 펩타이드로 구성되는 분자구조이며 선형 아미노산 서열로 나타낼 수 있다. 일반적으로 T-세포 에피토프는 8 내지 11개의 아미노산 잔기 크기의 펩타이드지만(Townsend A, Bodmer H, *Annu Rev Immunol* 7: 601-24 (1989)), 특정 T-세포 에피토프-펩타이드는 아미노산 8개보다 짧은 또는 11개보다 더 긴 길이를 가진다(Livingstone A, Fathman C, *Annu Rev Immunol* 5: 477-501 (1987); Green K et al., *Eur J Immunol* 34: 2510-9 (2004) 참조). 특정 구체예에서, 포매된 혹은 삽입된 에피토프는 적어도 7 아미노산 잔기 길이이다. 특정 구체예에서, 포매 혹은 삽입된 에피토프는 "Stone J et al., *Immunology* 126: 165-76 (2009)"에 있는 공식으로 계산된 대로 10mM 미만의 K_D(예를 들어, 1-100μM)가 특징인 결합 친화성을 가지는 TCR에 의해 결합된다. 그러나 MHC-에피토프와 TCR 사이의 주어진 범위 내의 결합 친화성은, MHC-펩타이드-TCR 복합체 안정성, MHC-펩타이드 밀도 및 CD8과 같은 TCR 공통 인자의 MHC-비의존 기능과 같은 요인으로 인하여(Baker B et al., *Immunity* 13: 475-84 (2000); Hornell T et al., *J Immunol* 170: 4506-14 (2003); Woolridge L et al., *J Immunol* 171: 6650-60 (2003)), 항원성 및/또는 면역원성과는 상관관계가 없을 수도 있다는 것에 주의해야 한다(Al-Ramadi B et al., *J Immunol* 155: 662-73 (1995) 참조).

[0375] [371] 이종 T-세포 에피토프는 야생형 시가 독소 A 서브유닛, 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛, 및/또는 본 명세서에 기술된, WO 2015/113007에 기술된 그리고/또는 숙련자에게 공지된 방법에 의한 변형을 위한 원천(souce) 폴리펩타이드로 사용된 부모 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 기존에 존재하지 않는 에피토프이다.

[0376] [372] 이종 T-세포 에피토프-펩타이드는, 예를 들어 하나 이상의 아미노산 치환을 원천 폴리펩타이드 내에 생성, 하나 이상의 아미노산을 원천 펩타이드에 융합, 하나 이상의 아미노산을 원천 펩타이드에 삽입, 펩타이드를 원천 펩타이드에 연결, 및/또는 앞서 언급된 과정의 조합을 포함하여, 숙련자에게 공지된 많은 방법을 통하여 원천 펩타이드의 일부로 통합시킬(incorporated) 수 있다. 그러한 방법의 결과는 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 원천 펩타이드의 변형된 변종의 생성이다.

[0377] [373] T-세포 에피토프는 본 발명에서 사용하기 위한 다수의 원천 분자로부터 선택되거나 또는 그로부터 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 다양한 자연적으로 발생하는 단백질로부터 생성되거나 또는 그로부터 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는, 예를 들어 미생물의 단백질과 같은, 포유동물에 이질적인 다양한 자연적으로 발생하는 단백질로부터 생성되거나 또는 그로부터 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 돌연변이된 인간 단백질 및/또는 악성 인간 세포에 의해 비정상적으로 발현되는 인간 단백질로부터 생성되거나 또는 그로부터 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는 합성 분자로부터 인공적으로 생성되거나 또는 그로부터 유도될 수 있다(Carbone F et al., *J Exp Med* 167: 1767-9 (1988); Del Val M et al., *J Virol* 65: 3641-6 (1991); Appella E et al., *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1: 177-84 (1995); Perez S et al., *Cancer* 116: 2071-80 (2010) 참조).

[0378] [374] 어느 T-세포 에피토프-펩타이드라도 본 발명의 이종 T-세포 에피토프로 사용되는 것으로 고려되지만, 특정 에피토프는 바람직한 특성에 근거하여 선택될 수 있다. 본 발명의 한가지 목적은 척추 동물에게 투여하기 위한 CD8+ T-세포 과다-면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성하는 것이고, 이는 이종 T-세포 에피토프가 고도로 면역원성이고 그리고 세포 표면에 MHC 클래스 I 분자와 복합체로 나타날 때 체내에서 강력한 면역 반응을 이끌어낼 수 있음을 의미한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 CD8+ T-세포 에피토프인 하나 이상의 포매된 또는 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 포함한다. 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 CD8+ T-세포 과다-면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드로 고려된다.

[0379] [375] 본 발명의 T-세포 에피토프 구성요소는 척추 동물 면역 반응을 이끌어낼 수 있는 것으로 이미 공지된 다수의 원천 분자로부터 선택되거나 또는 그로부터 유도될 수 있다. T-세포 에피토프는, 예를 들어 병원성 미생물의 단백질 및 비자기(non-self) 암 항원과 같이, 척추 동물에 이질적인 다양한 자연적으로 발생하는 단백질로부터 유도될 수 있다. 특히, 감염성 미생물은 공지된 항원성 및/또는 면역원성 성질을 갖는 다수의 단백질을 함유할 수 있다. 또한, 감염성 미생물은 공지된 항원성 및/또는 면역원성 하위영역 또는 에피토프를 가진 다수의 단백질을 함유할 수 있다.

[0380] [376] 예를 들어, 포유동물 숙주를 가진 세포 내 병원체의 단백질은 T-세포 에피토프의 근원이다. 많이 연구된(well-studied) 항원 단백질이나 펩타이드를 가진 바이러스, 박테리아, 진균 및 단세포 진핵세포와 같은 수많은 세포내 병원체가 있다. T-세포 에피토프는 인간 바이러스 또는, 예를 들어 마이코박테리아와 같은 박테리아, 톡소플라즈마와 같은 진균, 및 트리파노솜과 같은 원생생물과 같은 다른 세포내 병원체로부터 선택되거나 또는 확

인될 수 있다.

[0381] [377] 예를 들어, 인간에게 전염되는 바이러스로부터의 바이러스 단백질의 많은 면역원성 바이러스 펩타이드 구성요소가 있다. 수많은 인간 T-세포 에피토프가, 단백질 HA 당단백질 FE17, S139/1, CH65, C05, 헤마글루틴(hemagglutin) 1(HA1), 적혈구응집소(hemagglutinin) 2(HA2), 비구조 단백질 1 및 2(NS1 및 NS2), 매트릭스 단백질 1 및 2(M1 및 M2), 핵단백질(NP), 뉴라미니다아제(NA)와 같은, 인플루엔자 A 바이러스로부터의 단백질 내의 펩타이드로 지도화되었고(mapped), 그리고 예를 들어 체외 분석법을 사용하는 것으로 이러한 펩타이드 중 많은 것들이 인간 면역 반응을 이끌어내는 것으로 나타났다. 유사하게, 다수의 인간 T-세포 에피토프는, pp65(UL83), UL128-131, 극초기(immediate-early) 1(IE-1; UL123), 당단백질 B, 외피(tegument) 단백질과 같은 단백질에 있는 펩타이드와 같이, 인간 거대세포 바이러스(HCMV)로부터의 단백질의 펩타이드 구성요소로 지도화되었고, 그리고 예를 들어 체외 분석법을 사용하는 것으로 이러한 펩타이드 중 많은 것들이 인간 면역 반응을 이끌어내는 것으로 나타났다.

[0382] [378] 다른 예로는 인간에게 많은 면역원성 암 항원이 있다는 것이다. 암 및/또는 종양 세포 항원의 CD8+ T-세포 에피토프는, 예를 들어 감별 유전체학(differential genomics), 감별 단백질체학(differential proteomics), 면역단백체학(immunoproteomics), 예측 뒤 입증(prediction then validation), 및 역유전학 핵산 전달감염(reverse-genetic transfection)과 같은, 당업계에 공지된 기술을 사용하는 숙련자에 의해 확인될 수 있다(예를 들어, Admon A et al., *Mol Cell Proteomics* 2: 388-98 (2003); Purcell A, Gorman J, *Mol Cell Proteomics* 3: 193-208 (2004); Comber J, Philip R, *Ther Adv Vaccines* 2: 77-89 (2014) 참조). 이미 확인되었거나 또는 인간 암 및/또는 종양 세포에서 발생할 것으로 예측되는 많은 항원성 및/또는 면역원성 T-세포 에피토프가 있다. 예를 들어, T-세포 에피토프는 예들 들어 ALK, CEA, N-아세틸글루코사미닐-전달효소 V(GnT-V), HCA587, HER-2/neu, MAGE, Melan-A/MART-1, MUC-1, p53, 및 TRAG-3와 같은, 신생 세포에서 일반적으로 돌연변이되거나 또는 과발현되는 인간 단백질에서 예측되었다(예를 들어, van der Bruggen P et al., *Science* 254: 1643-7 (1991); Kawakami Y et al., *J Exp Med* 180: 347-52 (1994); Fisk B et al., *J Exp Med* 181: 2109-17 (1995); Guilloux Y et al., *J Exp Med* 183: 1173 (1996); Skipper J et al., *J Exp Med* 183: 527 (1996); Brossart P et al., 93: 4309-17 (1999); Kawashima I et al., *Cancer Res* 59: 431-5 (1999); Papadopoulos K et al., *Clin Cancer Res* 5: 2089-93 (1999); Zhu B et al., *Clin Cancer Res* 9: 1850-7 (2003); Li B et al., *Clin Exp Immunol* 140: 310-9 (2005); Ait-Tahar K et al., *Int J Cancer* 118: 688-95 (2006); Akiyama Y et al., *Cancer Immunol Immunother* 61: 2311-9 (2012) 참조). 그에 더하여, 인간 암세포로부터의 T-세포 에피토프의 합성 변종이 생성되었다(예를 들어, Lazoura E, Apostolopoulos V, *Curr Med Chem* 12: 629-39 (2005); Douat-Casassus C et al., *J Med Chem* 50: 1598-609 (2007) 참조).

[0383] [379] 어느 T-세포 에피토프라도 본 발명의 폴리펩타이드 및 분자에 사용될 수 있지만, 특정 T-세포 에피토프는 그의 공지된 그리고/또는 실증적으로 결정된 특성에 근거하여 선호될 수 있다. 예를 들어, 많은 종에서, 그의 게놈 내에 있는 MHC 대립유전자(alleles)는 복수의 MHC-1 분자 변종을 인코딩한다. MHC 클래스 I 단백질 다형증(polymorphisms)이 CD8+ T-세포에 의한 항원-MHC 클래스 I 복합체 인식에 영향을 줄 수 있기 때문에, T-세포 에피토프는 특정 MHC 클래스 I 다형증 및/또는 특정 항원-MHC 클래스 I 복합체가 상이한 유전자형을 가지는 T-세포로 인식될 수 있는 능력에 대한 지식에 근거하여 본 발명에 사용하기 위해 선택될 수 있다.

[0384] [380] 면역 원성, MHC 클래스 I 제한된, 및/또는 특정 인간 백혈구 항원(HLA) 변종(들)과 짝지어진(matched) 것으로 알려진 명확한 펩타이드-에피토프가 있다. 인간에서의 적용 또는 인간 표적 세포와 관련된 경우, HLA-클래스 I 제한된 에피토프는 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하는 숙련자에 의해 선택되거나 또는 확인될 수 있다. 인간 MHC 클래스 I 분자에 결합하는 펩타이드의 능력은 추정상의 T-세포 에피토프의 면역원성 잠재력을 예측하는데 사용될 수 있다. 인간 MHC 클래스 I 분자에 결합하는 펩타이드의 능력은 소프트웨어 도구를 사용하여 점수를 매길 수 있다. T-세포 에피토프는 특정 인간 집단에서 더 일반적인 대립유전자로 인코딩되는 HLA 변종의 펩타이드 특이성에 근거하여 본 발명의 이종 T-세포 에피토프 구성요소로서 사용하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 인간 집단은 개개인으로부터의 HLA 유전자의 다양한 대립유전자 때문에 MHC 클래스 I 분자의 알파 사슬에 대해 다형성이다. 특정 T-세포에서 에피토프는, 예를 들어 HLA-A 대립유전자군 HLA-A2 및 HLA-A3으로 인코딩되는 흔히 발생하는 HLA 변종과 같은, 특정 HLA 분자에 의해 보다 효율적으로 제시될 수 있다.

[0385] [381] 본 발명의 이종 T-세포 에피토프 구성요소로서 사용하기 위한 T-세포 에피토프를 선택할 때, 예를 들어, 표적 세포에서의 프로테아좀, ERAAP/ERAP1, 타파신, 및 TAP 인자의 존재 및 에피토프 특이성과 같은, 에피토프 생성 및 수용성 MHC 클래스 I 분자로의 수송에 영향을 줄 수 있는 복수의 요인들이 고려될 수 있다.

[0386] [382] 본 발명의 이종 T-세포 에피토프 성분으로서 사용하기 위한 T-세포 에피토프를 선택할 때, 표적될 세포 유형 또는 세포 집단에 존재하는 MHC 클래스 I 분자와 가장 잘 맞는(match) 에피토프가 선택될 수 있다. 상이한 MHC 클래스 I 분자는 특정 펩타이드 서열에 우선적인 결합을 보이며, 특정 펩타이드-MHC 클래스 I 변종 복합체는 작동체 T-세포의 T-세포 수용체(TCR)로 특이적으로 인식된다. 숙련자는 본 발명에서 사용되는 이종 T-세포 에피토프의 선택을 최적화하기 위해 MHC 클래스 I 분자 특이성 및 TCR 특이성에 관한 지식을 사용할 수 있다.

[0387] [383] 그에 더하여, MHC 클래스 I 제시를 위한 복수의 면역원성 T-세포 에피토프는, 예를 들어 동시의 다수의 T-세포 에피토프의 표적된 전달에서의 사용을 위해, 본 발명의 동일한 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 포매될 수 있다. 복수의 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자의 한 예는 SEQ ID NO:26이다.

[0388] [384] 본 명세서에 기술된 어느 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 하위영역 및/또는 파괴된 퓨린-절단 모티프라도 본 발명의 방법을 포함하여 단독으로 또는 본 발명의 각각의 개별적인 구체예와 결합하여 사용될 수 있다.

[0389] II. 본 발명의 세포-표적화 분자의 일반적인 구조

[0390] [385] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 새로운 세포-표적화 분자를 조작하기 위한 견고하고 강력한 스캐폴드를 제공한다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 세포-표적화 결합 영역의 연관은, 예를 들어 탈면역화, 강력한 세포독성, 효율적인 세포내 라우팅, T-세포 과다-면역화, 분자 안정성 및 고용량에서의 체내 내약성(tolerability)과 같은 바람직한 특성을 가진 치료 및 진단 분자의 조작을 가능하게 한다.

[0391] [386] 본 발명은 (1) 세포-표적화 결합 영역, 및 (2) 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 각각 포함하는 다양한 세포-표적화 분자를 제공한다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 여러 가지의 다양한 세포-표적화 구성요소(예를 들어, 분자 모이어티 및/또는 작용제(agent))와 연관 및/또는 결합될 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 (1) 표적 생체분자의 세포외 부분에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역 및 (2) 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함한다.

[0392] [387] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 예를 들어 세포의 표면에 물리적으로 결합된 표적 생체분자와 같은, 표적 생체분자의 세포외 부분에 대한 결합 특이성을 통하여 세포-표적화를 매개하는 하나 이상의 세포-표적화 결합 영역에 연결될 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 비제한적인 한 예는, 예를 들어 면역글로불린형 결합 영역과 같은 단백질성 세포-표적화 결합 영역에 융합된 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드다.

[0393] A. 결합 영역

[0394] [388] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 표적 생체분자(예를 들어, 세포외 표적 생체분자)의 세포외 부분에 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는, 예를 들어 도메인, 분자 모이어티, 또는 작용제와 같은, 세포-표적화 구성요소다. 숙련자에게 공지되었거나 또는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 숙련자에 의해 발견될 수 있는 수많은 유형의 결합 영역이 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 필수 결합 특성을 보이는 어느 세포-표적화 구성요소라도 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서 결합 영역으로 사용될 수 있다.

[0395] [389] 표적 생체분자의 세포외 부분은, 예를 들어 표적 생체분자가 세포에 의해 세포 표면에서 발현될 때와 같이, 분자가 세포에 물리적으로 결합될 때 세포외 환경에 노출되는 그의 구조의 일부분을 의미한다. 이 맥락에서, 세포외 환경에 노출된다는 것은 표적 생체분자의 일부가, 예들 들어 항체 또는 단일영역 항체 도메인, 나노바디, 낙타과(camelid) 또는 연골어류로부터 유도된 중쇄 항체 도메인, 단쇄 가변 단편, 또는 면역글로불린에 대한 어느 조작된 대안적 스캐폴드와 같은, 항체보다 작은 결합 모이어티에 의해 접근 가능하다는 것을 의미한다(아래 참조). 세포에 물리적으로 결합된 표적 생체분자의 일부의 세포외 환경에 노출 또는 그에 대한 접근성은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 숙련자에 의해 실증적으로 확인될 수 있다.

[0396] [390] 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은, 예를 들어 리간드, 펩타이드, 면역글로불린형 결합 영역, 단일클론 항체, 조작된 항체 유도체, 또는 항체의 조작된 대안일 수 있다.

[0397] [391] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 표적 생체분자의 세포외 부분에 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 단백질성 모이어티다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은, 무작위로(randomly) 생성된 펩타이드 서열, 자연적으로 발생하는 리간드 또는 그의 유도체, 면역글로불린 유래 도메인,

면역글로불린 도메인의 대안으로서 인공적으로 조작된 스캐폴드, 및 기타 같은 것들과 같이, 하나 이상의 다양한 펩타이드 모이어티 또는 폴리펩타이드 모이어티를 포함할 수 있다(예를 들어, WO 2005/092917; WO 2007/033497; Cheung M et al., *Mol Cancer* 9: 28 (2010); US 2013/0196928; WO 2014/164693; WO 2015/113005; WO 2015/113007; WO 2015/138452; WO 2015/191764 참조). 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포외 표적 생체분자에 선택적으로 그리고 특이적으로 결합할 수 있는 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다.

[0398] [392] 특정 리간드, 단일클론 항체, 조작된 항체 유도체, 및 항체의 조작된 대안과 같은, 그의 결합 특성을 통해 특정 세포 유형에 분자를 표적화하는데 유용한 다수의 결합 영역이 당업계에 공지되어 있다.

[0399] [393] 하나의 구체적인, 하지만 비제한적인 측면에 따르면, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 세포외 표적 생체분자에, 일반적으로 세포 표면 수용체에 결합 기능을 유지하는 자연적으로 발생하는 리간드 또는 그의 유도체를 포함한다. 예를 들어, 당업계에 공지된 다양한 사이토카인, 성장 인자, 및 호르몬은 동족(cognate) 사이토카인 수용체, 성장 인자 수용체 또는, 호르몬 수용체를 발현하는 특정 세포 유형의 세포 표면에 본 발명의 세포-표적화 분자를 표적하는데 사용될 수 있다. 리간드의 특정한 비제한적인 예는(괄호 안에 대체 이름이 표시됨) 안지오제닌, B-세포 활성화 인자(BAFF, APRIL), 콜로니 자극 인자(CSF), 상피세포 성장인자(EGF), 섬유아세포 성장인자(FGF), 혈관내피 성장인자(VEGF), 인슐린-유사 성장인자 (IGF), 인터페론, 인터류킨(IL-2, IL-6 및 IL-23과 같은), 신경 성장인자(NGF), 혈소판 유래 성장인자, 변환 성장인자(TGF), 및 종양 괴사 인자(TNF)를 포함한다.

[0400] [394] 본 발명의 세포-표적화 분자의 다른 특정 구체예에 따르면, 결합 영역은 세포외 표적 생체분자를 결합시킬 수 있는 합성 리간드를 포함한다(Liang S et al., *J Mol Med* 84: 764-73 (2006); Ahmed S et al., *Anal Chem* 82: 7533-41 (2010); Kaur K et al., *Methods Mol Biol* 1248: 239-47 (2015) 참조).

[0401] [395] 특정 구체예에서, 결합 영역은 예를 들어, AA 펩타이드, 감마-AA 펩타이드, 및/또는 설포노-γ-AA 펩타이드(sulfono-γ-AApeptide)와 같은, 펩타이드 유사체를 포함한다(예를 들어, Pilsl L, Reiser O, *Amino Acids* 41: 709-18 (2011); Akram O et al., *Mol Cancer Res* 12: 967-78 (2014); Wu H et al., *Chemistry* 21: 2501-7 (2015); Teng P et al., *Chemistry* 2016 Mar 4) 참조).

[0402] [396] 하나의 구체적인, 하지만 비제한적인 측면에 따르면, 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "면역글로불린형 결합 영역"이란 용어는 항원 또는 에피토프와 같이 하나 이상의 표적 생체분자에 결합할 수 있는 폴리펩타이드 영역을 나타낸다. 결합 영역들은 표적 분자에 결합하는 그의 능력으로 기능적으로 정의될 수 있다. 면역글로불린형 결합 영역은 일반적으로 항체 또는 항체-유사 구조로부터 유도되지만, 다른 원천으로부터의 대안 스캐폴드도 용어의 범위 내에서 고려된다.

[0403] [397] 면역글로불린(Ig) 단백질은 Ig 도메인으로 알려진 구조적 도메인을 가진다. Ig 도메인은 약 70-110 아미노산 잔기 범위의 길이이고 그리고 특유의 Ig-접힘(fold)을 가지며, 이는 일반적으로 7 내지 9 역평행 베타 가닥이 두 개의 베타 시트로 배열되어 샌드위치 같은 구조를 형성한다. Ig 접힘은 이 샌드위치의 안쪽 표면의 소수성 아미노산 상호작용 및 상기 가닥에 있는 시스테인 잔기 사이의 고보존 이황화 결합에 의해 안정된다. Ig 도메인은 가변적(IgV 또는 V-세트(V-set)), 불변적(IgC 또는 C-세트) 또는 중간의(intermediate)(IgI 또는 I-세트) 것일 수 있다. 일부 Ig 도메인은 "상호 보완 결정 영역"으로도 불리는 상보성 결정 영역(CDR)과 관련되었을 수 있고, 이는 에피토프에 대한 항체 결합의 특이성에 있어서 중요하다. Ig-유사 도메인 또한 비-면역글로불린 단백질에서 발견되고 그리고 그에 근거하여 단백질의 Ig 상과의 구성원으로 분류된다. 인간 유전자 명명법 위원회(HUGO Gene Nomenclature Committee(HGNC))는 Ig-유사 도메인을 포함하는 군의 구성원의 목록을 제공한다.

[0404] [398] 면역글로불린형 결합 영역은 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 폴리펩타이드 서열일 수 있고, 여기에서 아미노산 서열은, 예를 들어 분자 공학 또는 라이브러리 스크리닝(library screening)에 의한 선택에 의하여, 천연 항체 또는 비-면역글로불린 단백질의 Ig-유사 도메인의 것으로부터 벗어난 것이다. 재조합 DNA 기술 및 면역글로불린형 결합 영역의 생성에 있어서 시험관 내 라이브러리 스크리닝의 관련성 때문에, 항체는 더 작은 크기, 세포 진입, 또는 체내 및/또는 치료 용도를 위한 그 외 개선과 같은 바람직한 특성을 얻기 위해 재설계될 수 있다. 가능한 변형이 많으며, 많은 것은 단 하나의 아미노산을 바꾸는 것부터, 예를 들어 가변 영역의 완전히 재설계하는 범위를 가질 수 있다. 전형적으로 가변영역에서의 변화는 항원-결합 특성을 향상시키거나, 가변 영역 안정성을 향상시키거나, 또는 면역원성 반응의 잠재력을 감소시키기 위해 이루어질 것이다.

[0405] [399] 본 발명의 구성 요소로서 고려되는 많은 면역글로불린형 결합 영역이 있다. 특정 구체예에서, 면역글로불린형 결합 영역은, 세포외 표적 생체분자에 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은, 면역글로불린 결합 영역으로부터 유도된다. 특정의 다른 구체예에서, 면역글로불린형 결합 영역은 어느 면역글로불린 도메인으로부터도 유도되지는 않지만, 세포외 표적 생체분자에 대한 고친화성 결합을 제공하는 것으로 면역글로불린 결합 영역 같이 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 본 명세서에 기술된 면역글로불린으로부터의 상보성 결정 영역만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 폴리펩타이드 스캐폴드를 선택적으로 포함할 수 있다.

[0406] [400] 또한 선행기술에는 그의 고친화성 결합 특성을 통해 폴리펩타이드를 특정 세포 유형에 대해 표적화하는데 유용한 다수의 결합 영역이 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 다음을 포함하는 군으로부터 선택된다: 자율 V_H 도메인, 단일-도메인 항체 도메인(sdAb), 낙타과로부터 유도된 중쇄 항체 도메인(V_HH 단편 또는 V_H 도메인 단편), 낙타과 V_HH 단편 또는 V_H 도메인 단편으로부터 유도된 중쇄 항체 도메인, 연골어류로부터 유도된 중쇄 항체 도메인, 면역글로불린 신규 항원 수용체(IgNAR), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변 단편(scFv) 단편, 나노바디, 중쇄 및 C_H1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, 단쇄 Fv-C_H3 미니바디, 2량체 C_H2 도메인 단편(C_H2D), Fc 항원 결합 도메인(Fcab), 분리된 상보성 결정 영역 3(CDR3) 단편, 제한된 프레임워크 영역 3, CDR3, 프레임워크 영역 4(FR3-CDR3-FR4) 폴리펩타이드, 소형 모듈 면역 제제(SMIP) 도메인, scFv-Fc 융합물, 다합체화 scFv 단편(이중체, 삼중체, 사중체), 이황화 안정 항체 가변성(Fv) 단편, V_L, V_H, C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어진 이황화 안정 항원-결합(Fab) 단편, 2가 나노바디, 2가 미니바디, 2가 $F(ab')_2$ 단편(Fab 2합체), 이중특이 탄뎀(tandem) V_HH 단편, 이중특이 탄뎀 scFv 단편, 이중특이 나노바디, 이중특이 미니바디, 및 파라토프 및 결합 기능을 유지하는 모든 상기 물질의 유전자 조작된 대응물(예를 들어, Ward E et al., *Nature* 341: 544-6 (1989); Davies J, Riechmann L, *Biotechnology (NY)* 13: 475-9 (1995); Reiter Y et al., *Mol Biol* 290: 685-98 (1999); Riechmann L, Muyldermans S, *J Immunol Methods* 231: 25-38 (1999); Tanha J et al., *J Immunol Methods* 263: 97-109 (2002); Vranken W et al., *Biochemistry* 41: 8570-9 (2002); Jespers L et al., *J Mol Biol* 337: 893-903 (2004); Jespers L et al., *Nat Biotechnol* 22: 1161-5 (2004); To R et al., *J Biol Chem* 280: 41395-403 (2005); Saerens D et al., *Curr Opin Pharmacol* 8: 600-8 (2008); Dimitrov D, *MAbs* 1: 26-8 (2009); Weiner L, *Cell* 148: 1081-4 (2012); Ahmad Z et al., *Clin Dev Immunol* 2012: 980250 (2012) 참조).

[0407] [401] 예를 들어 조작된 2량체 Fc 도메인, 단량체 Fc(mFc), scFv-Fc, V_HH-Fc, C_H2 도메인, 단량체 C_H3s 도메인(mC_H3s), 인공적으로 다시 프로그램된 면역글로불린 도메인, 및/또는 리간드와 면역글로불린 도메인의 하이브리드 융합(hybrid fusions)과 같은, 면역글로불린의 불변 영역(constant region)으로부터 유도된 폴리펩타이드를 포함하는 다양한 결합 영역이 있다(Hofer T et al., *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 105: 12451-6 (2008); Xiao J et al., *J Am Chem Soc* 131: 13616?13618 (2009); Xiao X et al., *Biochem Biophys Res Commun* 387: 387-92 (2009); Wozniak-Knopp G et al., *Protein Eng Des Sel* 23 289-97 (2010); Gong R et al., *PLoS ONE* 7: e42288 (2012); Wozniak-Knopp G et al., *PLoS ONE* 7: e30083 (2012); Ying T et al., *J Biol Chem* 287: 19399-408 (2012); Ying T et al., *J Biol Chem* 288: 25154-64 (2013); Chiang M et al., *J Am Chem Soc* 136: 3370-3 (2014); Rader C, *Trends Biotechnol* 32: 186-97 (2014); Ying T et al., *Biochimica Biophys Acta* 1844: 1977-82 (2014)).

[0408] [402] 특정의 다른 구체예에 따라서, 결합 영역은 면역글로블린 도메인의 조작된 대안적 스캐폴드를 포함한다. 예를 들어 표적 생체분자의 고친화성 및 특이적 결합과 같은 면역글로불린-유래 구조와 유사한 기능적 특성을 보이는 조작된 대안의 스캐폴드가 당업계에 공지되어 있고, 그리고 예를 들어 더 큰 안정성 또는 감소된 면역원성과 같은 특정 면역글로불린 도메인에 향상된 특성을 제공할 수 있다. 일반적으로, 면역글로불린의 대안적 스캐폴드는 20킬로돌턴 미만이고, 단일 폴리펩타이드 사슬로 구성되고, 시스테인 잔기가 없고, 그리고 비교적 높은 열역학적 안정성을 보인다.

[0409] [403] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 대하여, 결합 영역은 자율 V_H 도메인, 단일-도메인 항체 도메인(sdAbs), 낙타과로부터 유도된 중쇄 항체 도메인(V_HH 단편 또는 V_H 도메인 단편), 낙타과 V_HH 단편 또는 V_H 도메인 단편으로부터 유도된 중쇄 항체 도메인, 연골어류로부터 유도된 중쇄 항체 도메인, 면역글로불린 신규

항원 수용체(IgNARs), V_{NAR} 단편, 단쇄 가변성(scFv) 단편, 나노바디, 중쇄 및 C_H1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, 순열(permutated) Fv(pFvs), 단쇄 Fv-C_H3 미니바디, 2량체 C_H2 도메인 단편(C_H2D), Fc 항원 결합 도메인(Fcabs), 분리된 상보성 결정 영역 3(CDR3) 단편, 제한된 프레임워크 영역 3, CDR3, 프레임워크 영역 4(FR3-CDR3-FR4) 폴리펩타이드, 소형 모듈 면역 제제(SMIP) 도메인, scFv-Fc 융합물, 다합체화 scFv 단편(이중체, 삼중체, 사중체), 이황화 안정 항체 가변성(Fv) 단편, V_L, V_H, C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어진 이황화 안정 항원-결합(Fab) 단편, 2가 나노바디, 2가 미니바디, 2가 $F(ab')_2$ 단편(Fab 이량체), 이중특이 탄뎀 V_HH 단편, 이중특이 탄뎀 scFv 단편, 이중특이 나노바디, 이중특이 미니바디, 및 모든 파라토프 및 결합 기능을 유지하는 상기 물질의 유전자 조작된 대응물(Worn A, Pluckthun A, *J Mol Biol* 305: 989-1010 (2001); Xu L et al., *Chem Biol* 9: 933-42 (2002); Wikman M et al., *Protein Eng Des Sel* 17: 455-62 (2004); Binz H et al., *Nat Biotechnol* 23: 1257-68 (2005); Hey T et al., *Trends Biotechnol* 23 :514-522 (2005); Holliger P, Hudson P, *Nat Biotechnol* 23: 1126-36 (2005); Gill D, Damle N, *Curr Opin Biotech* 17: 653-8 (2006); Koide A, Koide S, *Methods Mol Biol* 352: 95-109 (2007); Byla P et al., *J Biol Chem* 285: 12096 (2010); Zoller F et al., *Molecules* 16: 2467-85 (2011); Alfarano P et al., *Protein Sci* 21: 1298-314 (2012); Madhurantakam C et al., *Protein Sci* 21: 1015-28 (2012); Varadamsetty G et al., *J Mol Biol* 424: 68-87 (2012); Reichen C et al., *J Struct Biol* 185: 147-62 (2014)).

[0410] [404] 예를 들어, 세포외 수용체 HER2에 결합하는 다수의 대안적 스캐폴드가 확인되었다(예를 들어, Wikman M et al., *Protein Eng Des Sel* 17: 455-62 (2004); Orlova A et al. *Cancer Res* 66: 4339-8 (2006); Ahlgren S et al., *Bioconjug Chem* 19: 235-43 (2008); Feldwisch J et al., *J Mol Biol* 398: 232-47 (2010); U.S. patents 5,578,482; 5,856,110; 5,869,445; 5,985,553; 6,333,169; 6,987,088; 7,019,017; 7,282,365; 7,306,801; 7,435,797; 7,446,185; 7,449,480; 7,560,111; 7,674,460; 7,815,906; 7,879,325; 7,884,194; 7,993,650; 8,241,630; 8,349,585; 8,389,227; 8,501,909; 8,512,967; 8,652,474; 및 미국특허출원 2011/0059090 참조). 대안적 항체 형식(format)에 더하여, 항체-유사 결합 능력은, 예를 들어 올리고머, RNA 분자, DNA 분자, 탄수화물 및 글리코칼릭스카릭사렌(glycocalyxcalixarene)(예를 들어, Sansone F, Casnati A, *Chem Soc Rev* 42: 4623-39 (2013) 참조)과 같은, 비-단백질성 화합물 또는 예를 들어 펩타이드와 결합된 페놀-포름알데히드 고리형 올리고머(cyclic oligomers) 및 칼릭사렌-펩타이드 조성물과 같은 부분적 단백질성 화합물(예를 들어, 미국특허 5,770,380 참조)에 의해 부여될 수 있다.

[0411] [405] 상기의 어느 결합 영역이라도, 결합 영역 구성요소가 세포외 표적 생체분자에 대하여 리터당 10^{-5} 내지 10^{-12}몰, 바람직하게는 200나노몰(nM) 미만의 해리 상수를 갖는 한, 본 발명의 분자의 구성요소로서 사용될 수 있다.

[0412] [406] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 표적 생체분자의 세포외 부분 또는 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 영역에 연결된 그리고/또는 융합된 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 세포외 표적 생체분자는 본 명세서에 기술된 기준과 같은 다수의 기준에 근거하여 선택될 수 있다.

[0413] B. 결합 영역에 의해 결합된 세포외 표적 생체분자

[0414] [407] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 표적 생체분자의 세포외 부분 또는 세포외 표적 생체분자에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질성 영역을 포함하고, 바람직하게 이는 예를 들어 암세포, 종양세포, 플라스마 세포, 감염된 세포, 또는 세포내 병원체를 가진 숙주 세포와 같은 관심 세포 유형의 표면에 물리적으로 결합된다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역에 의해 결합된 표적 생체분자는 암세포, 면역세포, 및/또는 예를 들어 바이러스, 박테리아, 진균, 프리온(prion) 또는 원생동물과 같은 세포내 병원체에 감염된 세포에 과비율로(over-proportionately) 또는 오직 그에만 존재하는 바이오마커(biomarker)를 포함할 수 있다,

[0415] [408] "표적 생체분자"라는 용어는 생물학적 분자로, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역에 의해 결합되어 특정 세포, 세포-유형, 및/또는 다세포 유기체 내의 위치로의 세포-표적화 분자의 표적화를 야기하는, 일반적으로는 단백질성 분자 또는 글리코실화와 같은 번역-후 변형에 의해 변형된 단백질을 의미한다.

[0416] [409] 본 발명의 목적상, 표적 생체분자와 관련하여 "세포외(extracellular)"라는 용어는 세포외 환경에 노출된 그의 구조의 적어도 일부분을 가지는 생체분자를 의미한다. 세포에 결합된 표적 생체분자의 일부의 세포외 환경

에 노출 또는 그에 대한 접근가능성은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 숙련자에 의해 실증적으로 결정될 수 있다. 세포외 생체분자의 비제한적인 예시는 세포막 구성요소, 막횡단 관통(transmembrane spanning) 단백질, 세포막-고정(cell membrane-anchored) 생체분자, 세포-표면-결합 생체분자, 및 분비된 생체분자를 포함한다.

[0417] [410] 본 발명에 관하여, 표적 생체분자를 기술할 때 사용되는 "물리적으로 결합된"이란 표현은, 각 단일 상호작용의 에너지가 적어도 약 1-5 킬로칼로리인 표적 생체분자와 세포 사이의 복수의 비공유(non-covalent) 상호작용(예를 들어, 정전결합, 수소결합, 이온결합, 반데르발스(Van der Walls) 상호작용, 소수성 힘(hydrophobic forces) 등)과 같은, 표적 생체분자 또는 그의 일부를 세포의 외부에 결합시키는 공유 및/또는 비공유 분자간 상호작용을 의미한다. 모든 내재성(integral) 막 단백질은 표재성 막 단백질뿐만 아니라 세포막과 물리적으로 결합되어있는 것으로 보인다. 예를 들어, 세포외 표적 생체분자는 막횡단 관통 영역, 지질 앵커(anchor), 당지질 앵커를 포함하거나, 그리고/또는 앞서 언급된 어느 것이라도 포함하는 인자와 비공유적으로(예를 들어, 비특이적 소수성 상호작용 및/또는 지질 결합 상호작용을 통하여) 연관될 수 있다.

[0418] [411] 표적 생체분자의 세포외 부분은 변형되지 않은 폴리펩타이드, 생화학적 작용기의 첨가에 의해 변형된 폴리펩타이드, 및 당지질을 포함하는 다양한 에피토프를 포함할 수 있다(예를 들어, US 5,091,178; EP2431743 참조).

[0419] [412] 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 그 표적 생체분자의 세포유형 특이 발현, 특정 세포 유형에 관하여 표적 생체분자의 물리적 국소화(physical localization), 및/또는 그 표적 생체분자의 성질과 같은 다수의 기준에 근거하여 설계되거나 또는 선택될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 독점적으로 종의 단 하나의 세포 유형 또는 다세포 유기체 내에서 단 하나의 세포 유형에 의해서만 세포 표면에서 발현되는 세포 표면 표적 생체분자를 결합시킬 수 있는 결합 영역을 포함한다. 세포외 표적 생체분자가 본질적으로 내재화되거나 또는 본 발명의 세포-표적화 분자와 상호작용할 때 즉시 강제로 내재화되도록 하는 것이 바람직하지만, 반드시 필요한 것은 아니다.

[0420] [413] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예 중에서, 결합 영역은 암 또는 종양 세포의 세포 표면상의 표면 항원에 특이적 그리고 고친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형의 폴리펩타이드로부터 유도되며, 상기 항원은 암 또는 종양 세포로 발현이 제한된다(Glokler J et al., *Molecules* 15: 2478-90 (2010); Liu Y et al., *Lab Chip* 9: 1033-6 (2009) 참조). 다른 구체예에 따라, 결합 영역은 암세포의 세포 표면상의 표면 항원에 대한 특이적 그리고 고친화성 결합을 위해 선택되고, 상기 항원은 비-암세포에 비교하여 암세포에 의해 과발현되거나 또는 우선적으로 발현된다. 일부 대표적인 표적 생체분자는 암 및/또는 특정한 면역 세포 유형과 관련된 다음의 열거된 표적을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0421] [414] 암세포와 연관된 세포외 에피토프에 고친화성으로 결합하는 많은 면역글로불린형 결합 영역은 다음의 표적 생체분자 중 하나를 결합시키는 결합 영역과 같이 숙련자에게 공지되어 있다: 아넥신 AI, B3 흑색종 항원, B4 흑색종 항원, CD2, CD3, CD4, CD19, CD20(B-림프구 항원 단백질 CD20), CD22, CD25(인터류킨-2 수용체 IL2R), CD30(TNFRSF8), CD37, CD38(고리 ADP 라이보스 가수분해효소), CD40, CD44(히알루로난 수용체), ITGAV (CD51), CD56, CD66, CD70, CD71(트랜스페린 수용체), CD73, CD74(HLA-DR 항원-연관 불변(invariant) 사슬), CD79, CD98, 엔도글린(END, CD105), CD106(VCAM-1), CD138, 케모카인 수용체 유형 4(CDCR-4, 퓨신, CD184), CD200, 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(CD221), 뮤신1(MUC1, CD227, CA6, CanAg), 기저세포 부착분자(B-CAM, CD239), CD248(엔도시알린, TEM1), 종양 괴사 인자 수용체 10b(TNFRSF10B, CD262), 종양 괴사 인자 수용체 13B(TNFRSF13B, TACI, CD276), 혈관내피 성장인자 수용체 2(KDR, CD309), 상피세포 부착분자(EpCAM, CD326), 인간 표피 성장인자 수용체 2(HER2, Neu, ErbB2, CD340), 암 항원 15-3(CA15-3), 암 항원 19-9(CA 19-9), 암 항원 125(CA125, MUC16), CA242, 암배 항원-관련 세포 부착분자(예를 들어, CEACAM3(CD66d) 및 CEACAM5), 암배 항원 단백질(CEA), 콜린 수송체-유사 단백질 4(SLC44A4), 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸 4(CSP4, MCSP, NG2), CTLA4, 델타-유사 단백질(예를 들어, DLL3, DLL4), 엑토뉴클레오타이드 피로포스파타아제/포스포디에스테라아제(ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase) 단백질(예를 들어, ENPP3), 엔도텔린 수용체(ETBRs), 표피 성장인자 수용체(EGFR, ErbB1), 엽산 수용체 (FOLR, 예를 들어 FRα), G-28, 강글리오사이드 GD2, 강글리오사이드 GD3, HLA-Dr10, HLA-DRB, 인간 표피 성장인자 수용체 1(HER1), HER3/ErbB-3, 에프린 유형 B 수용체 2(EphB2), 상피 세포 부착분자 (EpCAM), 섬유아세포 활성화 단백질(FAP/세프라제(seprase)), 구아닐릴 시클라아제 c(GCC), 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(IGF1R), 인터류킨 2 수용체(IL-2R), 인터류킨 6 수용체(IL-6R), 인테그린 알파-V 베타-3(αVβ3), 인테그린 알파-V 베타-5(αvβ5), 인테그린 알파-5 베타-1(α5β1), L6, 아연 수송체(LIV-1), MPG, 흑색종-연관 항원 1 단백질(MAGE-1), 흑색종-연관 항원 3(MAGE-3), 메소텔린(MSLN), 금속환원효소(metalloreductase) STEAP1, MPG, MS4A, NaPi2b, 넥틴(예를 들어, 넥틴-4), 폴리오 바이러스 수용

체-유사 4(PVRL4), 프로테아제-활성 수용체(PAR1와 같은), 전립선-특이 막 항원 단백질(PSMA), SLIT 및 NTRK-유사 단백질(예를 들어, SLITRK6), Thomas-Friedenreich 항원, 막횡단 당단백질(GPNMB), 영양막(trophoblast) 당단백질(TPGB, 5T4, WAIF1), 및 종양-관련 칼슘 신호 변환기(signal transducers)(TACSTD, 예를 들어, Trop-2, EGP-1, 등)(예를 들어, Lui B et al., *Cancer Res* 64: 704-10 (2004); Novellino L et al., *Cancer Immunol Immunother* 54: 187-207 (2005); Bagley R et al., *Int J Oncol* 34: 619-27 (2009); Gerber H et al., *mAbs* 1: 247-53 (2009); Beck A et al., *Nat Rev Immunol* 10: 345-52 (2010); Andersen J et al., *J Biol Chem* 287: 22927-37 (2012); Nolan-Stevaux O et al., *PLoS One* 7: e50920 (2012); Rust S et al., *Mol Cancer* 12: 11 (2013) 참조). 이 표적 생체분자 목록은 비제한적인 것이다. 숙련자는 암세포 또는 원하는 세포 유형과 관련된 어느 원하는 표적 생체분자라도 본 발명의 세포-표적화 분자의 구성요소로서 사용하기에 적합할 수 있는 결합 영역을 설계하거나 선택하는데 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0422] [415] 암세포와 강하게 연관되고 공지된 면역글로불린형 결합 영역에 의해 고친화성으로 결합되는 다른 표적 생체분자의 예는 BAGE 단백질(B 흑색종 항원), 기저세포 부착분자(BCAM 또는 루테란식 혈액형 당단백질), 방광 종양 항원(BTA), 암-고환 항원 NY-ESO-1, 암-고환 항원 LAGE 단백질, CD19(B-림프구 항원 단백질 CD19), CD21(상보성 수용체-2 또는 상보성 3d 수용체), CD26(디펩티딜 펩티다아제-4, DPP4, 또는 아데노신 데아미나아제 복합 단백질 2), CD33(시알산-결합 면역글로블린형 렉틴-3), CD52(CAMPATH-1 항원), CD56, CS1(SLAM군 넘버 7 또는 SLAMF7), 세포 표면 A33 항원 단백질(gpA33), 엡스타인바(Epstein-Barr) 바이러스 항원 단백질, GAGE/PAGE 단백질(흑색종 관련 암/고환 항원), 간세포 성장인자 수용체(HGFR 또는 c-Met), MAGE 단백질, T-세포 1 단백질에 의해 인식되는 흑색종 항원(MART-1/MelanA, MARTI), 뮤신, 흑색종의 우선 발현 항원(Preferentially Expressed Antigen of Melanoma: PRAME) 단백질, 전립선 특이 항원 단백질(PSA), 전립선 줄기세포 항원 단백질(PSCA), 최종당화산물 수용체(Receptor for Advanced Glycation Endproducts: RAGE), 종양-관련 당단백질 72(TAG-72), 혈관내피 성장인자 수용체(VEGFR), 및 빌름스 종양 항원을 포함한다.

[0423] [416] 암세포와 강하게 연관되어 있는 다른 표적 생체분자의 예로는 탄산탈수효소 IX(CA9/CAIX), 클라우딘 단백질(CLDN3, CLDN4), 에프린 A형 수용체 3(EphA3), 엽산 결합 단백질(FBP), 강글리오사이드 GM2, 인슐린-유사 성장인자 수용체, 인테그린(CD11a-c와 같은), 핵인자 카파 B의 수용체 활성제(receptor activator of nuclear factor kappa B: RANK), 수용체 티로신-단백질 키나아제 erB-3, 종양 괴사 인자 수용체 10A(TRAIL-R1/DR4), 종양 괴사 인자 수용체 10B(TRAIL-R2), 테나신 C, 및 CD64(Fcγ RI)가 있다(Hough C et al., *Cancer Res* 60: 6281-7 (2000); Thepen T et al., *Nat Biotechnol* 18: 48-51 (2000); Pastan I et al., *Nat Rev Cancer* 6: 559-65 (2006); Pastan, *Annu Rev Med* 58: 221-37 (2007); Fitzgerald D et al., *Cancer Res* 71: 6300-9 (2011); Scott A et al., *Cancer Immun* 12: 14-22 (2012) 참조). 이 표적 생체분자 목록은 비제한적인 것이다.

[0424] [417] 그에 더하여, 예를 들어, ADAM 금속단백분해효소(metalloproteinases)(예를 들어, ADAM-9, ADAM-10, ADAM-12, ADAM-15, ADAM-17), ADP-리보실전달효소(ART1, ART4), 항원 F4/80, 골수 버팀질(stroma) 항원(BST1, BST2), 절단점군영역-c-abl 종양유전자(break point cluster region-c-abl oncogene: BCR-ABL) 단백질, C3aR(보체 구성요소 3a 수용체), CD7, CD13, CD14, CD15(루이스 X 또는 단계특이 배아 항원 1), CD23(FC 엡실론 RII), CD45(단백질 티로신 포스파타아제 수용체 유형 C), CD49d, CD53, CD54(세포간 부착분자 1), CD63(테트라스패닌), CD69, CD80, CD86, CD88(보체 구성요소 5a 수용체 1), CD115(콜로니 자극 인자 1 수용체), IL-1R(인터류킨-1 수용체), CD123(인터류킨-3 수용체), CD129(인터류킨 9 수용체), CD183(케모카인 수용체 CXCR3), CD191(CCR1), CD193(CCR3), CD195(케모카인 수용체 CCR5), CD203c, CD225(인터페론-유도 막횡단 단백질 1), CD244(자연 살해 세포 수용체 2B4), CD282(톨-유사 수용체 2), CD284(톨-유사 수용체 4), CD294(GPR44), CD305(백혈구-연관 면역글로불린-유사 수용체 1), 에프린 A형 수용체 2(EphA2), FceRIa, 갈렉틴-9, 알파-태아단백질 항원 17-A1 단백질, 인간 아스파르틸(아스파라기닐) 베타-수산화효소(human aspartyl beta-hydroxylase: HAAH), 면역글로불린-유사 전사(transcript) ILT-3, 라이소포스페이티들글레세롤 아실기전이효소 1(lysophosphatidlglycerol acyltransferase 1)(LPGAT1/IAA0205), 리소좀-연관 막 단백질(CD107과 같은 LAMP), 멜라닌 세포 단백질 PMEL(gp100), 골수성-관련 단백질-14(mrp-14), NKG2D 리간드(예를 들어, MICA, MICB, ULBP1, ULBP2, UL-16-결합 단백질, H-60, Rae-1, 및 그의 동족체(homolog)), 수용체 티로신 단백질 키나아제 erbB-3, SART 단백질, 청소제(scavenger) 수용체(예를 들어 CD64 및 CD68), 시글렉(시알산-결합 면역글로불린형 렉틴), 신데칸(SDC1 또는 CD138과 같은), 티로시나아제, 티로시나아제-관련 단백질 1(TRP-1), 티로시나아제-관련 단백질 2(TRP-2), 티로시나아제 관련 항원(TAA), APO-3, BCMA, CD2, CD3, CD4, CD8, CD18, CD27, CD28, CD29, CD41, CD49, CD90, CD95(Fas), CD103, CD104, CD134(OX40), CD137(4-1BB), CD152(CTLA-4), 케모카인 수용체, 보체 단백질, 사이토카인 수용체, 조직 적합 단백질, ICOS, 인터페론-알파, 인터페론-베타, c-myc, 오스테오프로테게린(osteoprotegerin), PD-1, RANK, TACI, TNF 수용체 상과 구성원(TNF-R1, TNFR-2), Apo2/TRAIL-

R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3, 및 TRAIL-R4와 같은, 고려되는 표적 생체분자의 수많은 다른 예가 존재한다(표적 생체분자에 대하여 Scott A et al., *Cancer Immunity* 12: 14 (2012); Cheever M et al., *Clin Cancer Res* 15: 5323-37 (2009)) 참조, 이 문헌에 기술된 표적 생체분자는 비제한적 예시임에 주의할 것).

[0425] [418] 특정 구체예에서, 결합 영역은 면역계의 세포 유형의 세포 표면에 고친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린형 결합 영역만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된다. 예를 들어, CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11, CD12, CD13, CD14, CD15, CD16, CD17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD40, CD41, CD56, CD61, CD62, CD66, CD95, CD117, CD123, CD235, CD146, CD326, 인터류킨-1 수용체(IL-1R), 인터류킨-2 수용체(IL-2R), 핵인자 카파 B의 수용체 활성제(RANKL), SLAM-연관 단백질(SAP), 및 TNFSF18(종양 괴사 인자 리간드 18 또는 GITRL)과 같은, 면역 세포 표면 인자에 결합하는 면역글로불린형 결합 도메인이 공지되어 있다.

[0426] [419] 본 발명의 분자에 사용하기 위해 고려되는 표적 생체분자 및 결합 영역의 추가적인 예시를 위해서는 다음을 참조할 수 있다: WO 2005/092917, WO 2007/033497, US2009/0156417, JP4339511, EP1727827, DE602004027168, EP1945660, JP4934761, EP2228383, US2013/0196928, WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/138435, WO 2015/138452, WO 2015/113005, WO 2015/113007, WO 2015/191764, US20150259428, 62/168,758, 62/168,759, 62/168,760, 62/168,761, 62/168,762, 62/168,763, 및 PCT/US2016/016580.

[0427] [420] 숙련자는 어느 원하는 표적 생체분자라도 본 발명의 세포-표적화 분자를 생산하기 위해 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 연관 및/또는 결합되는 적합한 결합 영역을 설계 또는 선택하는데 사용될 수 있음을 인식할 것이다.

[0428] [421] 본 명세서에 기술된 상기의 어느 결합 영역이라도 단독으로 또는 본 발명의 방법을 포함하여 본 발명의 각각의 개별적인 구체예와 결합하여 사용될 수 있다.

[0429] [422] 본 발명의 세포-표적화 분자의 일반적인 구조는 그의 결합 영역의 차이로 인하여 그의 세포-표적화 활성의 차이를 보이는 상이한 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위하여 여러가지의 다양한 세포-표적화 결합 영역이 본 발명의 다양한 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 연관될(associated) 수 있다는 점에서 모듈식(modular)이다. 이는 상이한 구체예가, 예를 들어 세포 증식 억제, 세포독성, 및 외인성 물질의 세포내 전달과 같은 시가 독소 작동체 기능으로 상이한 유형의 세포를 표적하도본 발명의 세포-표적화 분자의 상이한 구체예가 다양한 세포-표적화 활성을 보일 수 있게 한다. 또한, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 그의 각각의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 차이로 인해, 예를 들어 척삭동물 투여시 낮은 항원성 및/또는 면역원성, 특정 프로테아제에 의한 단백질 분해성 절단에 대한 저항성, 다세포 유기체에 투여시 높은 안정성, 고용량에서의 체내 내약성, 세포내 위치로 화물을 전달하는 능력, 및/또는 세포 표면상의 제시를 위해 MHC 클래스 I 분자에 T-세포 에피토프를 전달하는 능력과 같은, 특정 특성을 보인다.

[0430] [423] 본 발명의 목적상, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역 및 세포-표적화 결합 영역의 특정한 순서 또는 배향은 명확하게 언급되지 않는 한, 서로에 대하여 또는 본 발명의 세포-표적화 분자 내에서 고정되어 있지 않다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자가 아미노-말단(들) 및 카르복시-말단(들)을 가지는 융합 단백질인 경우, 본 발명의 구성요소의 다양한 배열이 적합할 수 있다(예를 들어, 도 1 참조). 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 서로에 대한 또는 세포-표적화 분자 내에서의 그 구성요소의 배열은 본 명세서에 기재된 바와 같이 제한된다. 예를 들어, 특정 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 일반적으로 본 발명의 세포-표적화 분자의 카르복시-말단 및/또는 본 발명의 세포-표적화 분자의 단백질 구성요소의 카르복시-말단에 배치된다.

[0431] C. KDEL군의 구성원의 소포체 잔류/회수 신호 모티프

[0432] [424] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 KDEL군의 구성원의 하나 이상의 카르복시-말단 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함한다. WO 2015/138435에 기술된 어느 소포체 잔류/회수 신호 모티프라도 본 발명의 특정 세포-표적화 분자의 구성요소로서 사용하기에 적합할 수 있다.

[0433] [425] 본 발명의 목적상, "소포체 잔류/회수 신호 모티프", KDEL-유형 신호 모티프, 또는 신호 모티프라는 표현은 KDEL 수용체를 통하여 소포에체 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 구성요소의 준세포 국소화를 촉진하기 위하여 진핵 세포 내에서 기능할 수 있는 어느 KDEL군의 구성원을 의미한다.

[0434] [426] 카르복시-말단 리신신-아스파라긴-글루탐산-류신(KDEL) 서열(SEQ ID NO:514)은 진핵세포에 있는 용해성 단백질에 대한 표준(canonical), 소포체 잔류 및 회수 신호 모티프이며 그리고 KDEL 수용체에 의해 인식된다(검토를 위해서는 Capitani M, Sallese M, *FEBS Lett* 583: 3863-71 (2009) 참조). 신호 모티프의 KDEL군은,

HDEL(SEQ ID NO:515), RDEL(SEQ ID NO:516), WDEL(SEQ ID NO:517), YDEL(SEQ ID NO:518), HEEL(SEQ ID NO:519), KEEL(SEQ ID NO:520), REEL(SEQ ID NO:521), KFEL(SEQ ID NO:522), KIEL(SEQ ID NO:523), DKEL(SEQ ID NO:524), KKEL(SEQ ID NO:525), HNEL(SEQ ID NO:526), HTEL(SEQ ID NO:527), KTEL(SEQ ID NO:528), 및 HVEL(SEQ ID NO:529)과 같은 많은 KDEL-유사 모티프를 포함하며, 이들 모두는 다수의 계통발생계(phylogenetic kingdoms)의 소포체의 내강에 자리하고 것으로 알려진 단백질의 카르복시-말단에서 발견된다(Munro S, Pelham H, *Cell* 48: 899-907 (1987); Raykhel I et al., *J Cell Biol* 179: 1193-204 (2007)). KDEL 신호 모티프 과는 합성 구성체(synthetic construct)를 사용하여 나타낸 적어도 46개의 폴리펩타이드 변종을 포함한다(Raykhel, *J Cell Biol* 179: 1193-204 (2007)). 추가적인 KDEL 신호 모티프는 ALEDEL(SEQ ID NO:530), HAEDEL(SEQ ID NO:531), HLEDEL(SEQ ID NO:532), KLEDEL(SEQ ID NO:533), IRSDEL(SEQ ID NO:534), ERSTEL(SEQ ID NO:535), 및 RPSTEL(SEQ ID NO:536)을 포함한다(Alanen H et al., *J Mol Biol* 409: 291-7 (2011)). 대다수의 KDEL 신호 모티프를 나타내는 일반화된 공통 모티프는 [KRHQSA]-[DENQ]-E-L로 기술되어 왔다(Hulo N et al., *Nucleic Acids Res* 34: D227-30 (2006)).

[0435] [427] KDEL군 신호 모티프를 함유하는 단백질은 골지 복합체 전체에 분포되어있는 KDEL 수용체에 의해 결합되고 그리고 소포체의 내강으로의 방출을 위한 미소관-의존 메커니즘에 의해 소포체로 수송된다(Griffiths G et al., *J Cell Biol* 127: 1557-74 (1994); Miesenbock G, Rothman J, *J Cell Biol* 129: 309-19 (1995)). KDEL 수용체는 골지 복합체 및 소포체 사이를 활발하게 순환한다(Jackson M et al., *EMBO J.* 9: 3153-62 (1990); Schutze M et al., *EMBO J.* 13: 1696-1705 (1994)).

[0436] [428] 본 발명의 목적상, KDEL군의 구성원은 KDEL 수용체를 통해 소포체에 단백질의 준세포 국소화를 촉진시키기 위해 진핵세포 내에서 기능할 수 있는 합성 신호 모티프를 포함한다. 다시 말해서, KDEL 군의 일부 구성원은 자연에서 발생하지 않거나 또는 아직 자연에서 관찰되지는 않았을 수 있지만, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 숙련자에 의해 구성되고 그리고 실증적으로 입증될 수 있다(예를 들어, Raykhel I et al., *J Cell Biol* 179: 1193-204 (2007) 참조).

[0437] [429] 본 발명의 특정 세포-표적화 분자의 구성요소로서, KDEL형 신호 모티프는 그가 본 발명의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 카르복시 말단에 있도록, 세포-표적화 분자 내에 물리적으로 위치하거나, 배향되거나, 또는 배열된다.

[0438] [430] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역, 및/또는 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 서로 직접적으로 연결될 수도 있고 그리고/또는 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에서 기술된 하나 이상의 링커와 같이, 하나 이상의 중간 구성요소를 통해 서로에게 적절하게 연결될 수 있다.

[0439] D. 추가적인 외인성 물질

[0440] [431] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 추가적인 외인성 물질을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "추가적인 외인성 물질"은 시가 독소 및 천연 표적 세포 모두에 일반적으로 존재하지 않는 하나 이상의 원자 또는 분자를 의미하며, 본 발명의 세포-표적화 분자는 구체적으로 이러한 물질을 세포의 내부로 수송하는데 사용될 수 있다. 한 의미에서는, 본 발명의 전체 세포-표적화 분자는 세포에 진입할 외인성 물질이고, 따라서 "추가적인" 외인성 물질은 핵심 세포-표적화 분자 자체를 제외하고 연결되는 이종 물질이다. 추가적인 외인성 물질의 비제한적인 예는 방사성 핵종, 펩타이드, 검출 촉진제, 단백질, 소분자 화학요법제 및 폴리뉴클레오타이드다.

[0441] [432] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 추가적인 외인성 물질은, 예를 들어 ^{211}At, ^{131}I, ^{125}I, ^{90}Y, ^{111}In, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{153}Sm, ^{212}Bi, ^{32}P, ^{60}C, 및/또는 루테튬의 방사성 동위 원소와 같은, 하나 이상의 방사성 핵종이다.

[0442] [433] 특정 구체예에서, 추가적인 외인성 물질은, 예를 들어 BCL-2, 카스파제(예를 들어, 카스파제-3 또는 카스파제-6의 단편), 시토크롬, 그랜자임 B, 세포자멸유발인자(AIF), BAX, tBid(절단된 Bid) 및 세포자멸유발(proapoptotic) 단편 또는 그의 유도체와 같은 세포자멸유발 펩타이드, 폴리펩타이드, 또는 단백질을 포함한다(예를 들어, Ellerby H et al., *Nat Med* 5: 1032-8 (1999); Mai J et al., *Cancer Res* 61: 7709-12 (2001); Jia L et al., *Cancer Res* 63: 3257-62 (2003); Liu Y et al., *Mol Cancer Ther* 2: 1341-50 (2003); Perea S et al., *Cancer Res* 64: 7127-9 (2004); Xu Y et al., *J Immunol* 173: 61-7 (2004); Dalken B et al., *Cell Death Differ* 13: 576-85 (2006); Wang T et al., *Cancer Res* 67: 11830-9 (2007); Kwon M et al., *Mol*

Cancer Ther 7: 1514-22 (2008); Qiu X et al., *Mol Cancer Ther* 7: 1890-9 (2008); Shan L et al., *Cancer Biol Ther* 11: 1717-22 (2008); Wang F et al., *Clin Cancer Res* 16: 2284-94 (2010); Kim J et al., *J Virol* 85: 1507-16 (2011) 참조).

[0443] [434] 특정 구체예에서, 추가적인 외인성 물질은 단백질 또는 효소를 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 특정의 다른 구체예에서, 추가적인 외인성 물질은, 예를 들어 소형 억제 RNA(siRNA) 또는 마이크로 RNA(miRNA)로서 기능을 하는 리보핵산과 같은 핵산이다. 특정 구체예에서, 추가적인 외인성 물질은, 예를 들어 병원체, 박테리아 단백질, 바이러스 단백질, 암에서 돌연변이된 단백질, 암에서 비정상적으로 발현된 단백질 또는 T-세포 상보적 결정 영역으로부터 유도된 항원과 같은, 항원이다. 예를 들어, 외인성 물질은 박테리아에 의해 감염된 항원-제시 세포의 특징인 항원과 같은 항원 및 외인성 항원으로서 기능할 수 있는 T-세포 상보성 결정 영역을 포함한다. 폴리펩타이드 또는 단백질을 포함하는 외인성 물질은 숙련자에게 공지되었든 아니든 선택적으로 하나 이상의 항원을 포함할 수 있다.

[0444] [435] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 연관된 모든 이종 항원 및/또는 에피토프는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단에 대해 세포-표적화 분자 아미노-말단에 배열된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 연관된 모든 이종 항원 및/또는 에피토프는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단에 대해 아미노-말단인 위치에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 직접적으로 또는 간접적으로 연관된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 항원인 모든 추가적인 외인성 물질(들)은, 예를 들어 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단에 직접적으로 또는 간접적으로 융합되는 것과 같이, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 대해 아미노-말단에 배열된다.

[0445] [436] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 추가적인 외인성 물질은, 예를 들어 소분자 화학요법제, 항신생물제, 세포독성 항생제, 알킬화제, 항대사성 물질, 토포이소머라아제 억제제, 및/또는 튜불린 억제제와 같은 세포독성제(cytotoxic agent)이다. 본 발명과 함께 사용하기에 적합한 세포독성제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아지리딘, 시스플라틴, 테트라진, 프로카바진, 헥사메틸멜라민, 빈카 알칼로이드, 탁산(taxanes), 캠토테신(camptothecins), 에토포시드, 독소루비신, 미톡산트론, 테니포시드, 노보비오신, 아클라루비신(aclarubicin), 안트라사이클린(anthracycline), 악티노마이신, 아마니틴, 아마톡신, 블레오마이신, 센타나마이신(인돌카르복사미드), 플리카마이신, 미토마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 아이다루비신, 돌라스타틴(dolastatins), 메이탄신(maytansines), 메이탄시노이드(maytansinoids), 듀로마이신(duromycin), 도세탁셀(docetaxel), 듀오카마이신(duocarmycin), 칼리키아마이신(calicheamicin), 아리스타틴(auristatins), 피롤로벤조다이아제핀(pyrrolobenzodiazepine), 피롤로벤조다이아제핀 2량체(PBD), 카보플라틴, 5-불소유라실(5-FU), 카페시타빈(capecitabine), 미토마이신 C, 파클리탁셀, 1,3-Bis(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아(BCNU), 리팜피신, 시스플라틴, 메토트렉세이트, 젬시타빈, 아세글라톤, 아세토게닌(예를 들어, 불라탁신(bullatacin) 및 불라탁시논(bullatacinone)), 아클라시노마이신(aclacinomysins), AG1478, AG1571, 알도포스파미드 글리코시드, 알킬설포네이트(예를 들어, 부설판, 임프로설판, 및 피포설판), 알킬화제 (예를 들어, 티오테파 및 시클로포스파미드), 아미노레불린산, 아미노프테린, 암사크린, 안시타빈, 안트라마이신, 아라비노사이드, 아자시티딘, 아자세린, 아지리딘(예를 들어, 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파), 아자우리딘, 베스트라부실, 비산트렌(bisantrene), 비스포스포네이트(예를 들어, 클로드로네이트), 블레오마이신, 보르테조밉(bortezomib), 브리오스타틴, 칵티노마이신(cactinomycin), 칼리스타틴(callystatin), 카라비신, 카르미노마이신, 카르모푸르, 카르무스틴, 카르치노필린, CC-1065, 클로람부실, 클로란부실, 클로나파진, 클로로조토신, 크로모마이시니스(chromomycinis), 색소단백질 엔다인 항생제 발색단(chromoprotein enediyne antibiotic chromophores), CPT-11, 크립토피신(예를 들어, 크립토피신 1 및 크립토피신 8), 시클로포스파마이드, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노마이신, 데포파민, 데메콜신, 데토루비신, 디아지쿠온(diaziquone), 6-디아조-5-옥소-L-노르류신(6-diazo-5-oxo-L-norleucine), 디데옥시우리딘(dideoxyuridine), 디플루오로메틸오르니 틴(DMFO), 독시플루리딘, 독소루비신(예를 들어, 모르폴리노독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노독소루비신, 및 데옥시독소루비신), 다이네미신(dynemicins), 에다트락세이트. 에다트렉세이트, 엘레우테로빈, 엘포르미틴, 엘립티늄 아세테이트, 엔다인 항생제(예를 들어, 칼리케아마이신), 에닐우라실, 에노시타빈, 에피루비신, 에포틸론, 에소루비신, 에스페라미신, 에스라무스틴, 에틸레니민, 2-에틸히드라지드, 에토글루시드, 플루다라빈, 엽산 유사체(예를 들어, 데노프테린, 메토트렉세이트, 테로프테린(pteropterin), 및 트리메트렉세이트), 엽산 보충물(예를 들어, 프롤린산), 포테무스틴, 풀베스트란트, 가시토신, 질산 갈륨, 게피티닙, 젬시타빈, 히드록시우레아, 이반드로네이트, 이포스파미드, 이매티닙 메실산염, 에를로티닙, 풀베스트란트, 레트로졸, PTK787/ZK 222584(Novartis, Basel, CH), 옥살리플라틴, 류코보린, 라파마이신, 라파티닙, 로나파닙,

소라페닙, 메틸라멜라민(예를 들어, 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸로멜라민), 판크라티스타틴스, 사코딕틴(sarcodictyins), 스폰지스타틴, 질소 머스타드(예를 들어, 클로람부실, 클로나파진, 시클로포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 산화 염산염(mechlorethamine oxide hydrochloride), 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프리드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드, 및 우라실 머스타드), 니트로스우레아(nitrosoureas)(예를 들어, 카르무스틴, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴(ranimnustine)), 다이네미신, 네오카르지노스타틴 발색단, 안트라마이신, 데토루비신, 에피루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신(예를 들어, 미토마이신 C), 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신, 퓨린 유사체(예를 들어, 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미퓨린, 및 티오구아닌), 피리미딘 유사체(예를 들어, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 및 플록스우리딘), 아체글라톤, 렌티난, 로니다이닌, 메이탄시노이드(예를 들어, 메이탄신 및 안사미토신), 미토구아존, 미톡산트론, 모피단몰, 니트라에린(nitraerine), 펜토스타틴, 페나메트, 피라루비신, 포도필린산, 2-에틸히드라지드, 리족신, 시조푸란, 스피로게르마늄(spirogermanium), 테누아존산(tenuazonic acid), 트리아지쿠오논(triaziquone), 2,2',2"트리클로로트리에틸라민, 트리코테센(예를 들어, T-2 독소, 베라큐린(verracurin) A, 로리딘 A, 및 안구이딘), 우레탄, 빈데신, 만노무스틴, 미토브로니톨, 미톨락톨, 피포브로만, 아라비노사이드, 시클로포스파미드, 변성독소(예를 들어, 파클리탁셀 및 독세탁셀(doxetaxel)), 6-티노구아닌, 메르캅토퓨린, 백금, 백금 유사체(예를 들어, 시스플라틴 및 카보플라틴), 에토포시드(VP-16), 미톡산트론, 비노렙빈, 노반트론, 다우노마이신, 젤로다(xeloda), 토포이소머라아제 억제제 RFS 2000, 레티노이드(예를 들어, 레티노산), 카펙시타빈, 로무스틴, 로속산트론, 메르캅토퓨린, 니무스틴, 니트라에린, 라파마이신, 라족산, 로리딘 A, 스폰지스타틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 수텐트(sutent), T-2 독소, 티아미프린, 티오테파, 변성독소(예를 들어, 파클리탁셀 및 독세탁셀), 튜베르시딘, 베라큐린 A, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 앞서 언급된 어느 것의 구조적 유사체(예를 들어, 합성 유사체), 및/또는 앞서 언급된 어느 것의 유도체(예를 들어, Lindell T et al., *Science* 170: 447-9 (1970); Remillard S et al., *Science* 189: 1002-5 (1975); Ravry M et al., *Am J Clin Oncol* 8: 148-50 (1985); Ravry M et al., *Cancer Treat Rep* 69: 1457-8 (1985); Sternberg C et al., *Cancer* 64: 2448-58 (1989); Bai R et al., *Biochem Pharmacol* 39: 1941-9 (1990); Boger D, Johnson D, *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 3642-9 (1995); Beck J et al., *Leuk Lymphoma* 41: 117-24 (2001); Cassady J et al., *Chem Pharm Bull* (Tokyo) 52: 1-26 (2004); Sapra P et al., *Clin Cancer Res* 11: 5257-64 (2005); Okeley N et al., *Clinc Cancer Res* 16: 888-97 (2010); Oroudjev E et al., *Mol Cancer Ther* 9: 2700-13 (2010); Ellestad G, *Chirality* 23: 660-71 (2011); Kantarjian H et al., Lancet Oncol 13: 403-11 (2012); Moldenhauer G et al., *J Natl Cancer Inst* 104: 622-34 (2012); Meulendijks D et al., *Invest New Drugs* 34: 119-28 (2016) 참조).

[0446] E. 본 발명의 세포-표적화 분자의 구조-기능 관계

[0447] [437] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 있어서, 예를 들어 세포독성 역가에 미치는 구성요소 상대적인 배향 효과; 특정 투여량에서의 체내 내약성에 미치는 퓨린-절단 민감도 영향; 시험관 내 안정성에 미치는 퓨린-절단 민감도 영향; 체내 반감기에 미치는 퓨린-절단 민감도 영향; 및 다세포 유기체에서 체내 비특이적 독성에 미치는 퓨린-절단 민감도의 영향과 같은, 관찰된 특정의 구조-기능 관계가 있다.

[0448] [438] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역 및 결합 영역의 특정한 순서 또는 배향은 결합 영역이 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 아미노-말단 쪽보다 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 카르복시-말단 쪽에 더 근위에 위치하도록 고정되어 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 세포-표적화 분자 내의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 배열은 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노-말단에 있거나 그리고/또는 그에 근위한 것으로 제한된다(도 1 참조). 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 1) 세포-표적화 분자 내에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역에 대해 카르복시-말단 위치에 배향된 결합 영역, 2) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 아미노-말단으로부터 먼 쪽의(distal) 위치에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역과 연관된 결합 영역(예를 들어, 50, 100, 200, 또는 250 아미노산 잔기 또는 그 이상의 거리), 3) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 아미노-말단을 입체적으로 덮지 않는 결합 영역 및/또는 4) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 아미노-말단 근처에 있는 구조(들)를 입체적으로 방해하지 않는 결합 영역(예를 들어, WO 2015138452, 도 1 참조)을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 예를 들어 동일한 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드 영역(들) 또는 결합 영역(들)을 포함하는 관련된 세포-표적화 대조 분자보다

3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 그 이상의 CD_{50} 값을 보이는 것과 같은, 더 최적의 세포독성 역가를 보일 수 있고, 상기 결합 영역은 1) 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드 영역에 대해 아미노-말단이고, 2) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 아미노-말단에 근위의 위치에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역과 연관되고(예를 들어, 50, 40, 30, 20 또는 10 미만의 아미노산 잔기의 거리), 3) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 아미노-말단을 입체적으로 덮지 않고, 그리고/또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 아미노-말단 근처의 구조(들)를 입체적으로 가리지 않는다(예를 들어, WO 2015/138452, 도 1 참조).

[0449] [439] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 A 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는(시가 독소 A1단편 영역의 카르복시-말단에 위치한 파괴된 퓨린-절단 부위와 같은) 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 포함한다(WO 2015/191764, 도 1 참조). 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 예를 들어 야생형 시가 독소 A 서브유닛 또는 시가 독소 A1 단편을 포함하는 분자와 같은, 관련된 대조 분자에 비교하여 더 퓨린-절단 저항성이다(예를 들어, WO 2015/191764 참조). 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 동일한 조건하에서 동일한 분석법으로 관찰된 대조 분자의 퓨린-절단에 비해 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 그보다 작은(절단이 없는 100% 포함) 재현가능하게 관찰된 퓨린-절단 감소를 보인다. 특정의 또 다른 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 예를 들어 야생형 시가 독소 A 서브유닛 또는 시가 독소 A1 단편을 포함하는 분자와 같은, 대조 분자에 비하여 퓨린 외의 프로테아제에 대해 더 절단 저항성이다.

[0450] [440] 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에서 파괴된 퓨린-절단 모티프에 대한 어느 보상 구조 특징(compensatory structural feature)도 결여되었음에도 불구하고 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하는 대조 분자보다 100배, 20배, 10배, 5배 또는 그 이하 이내의 세포독성 역가를 보인다. 퓨린-절단 이벤트를 유지하지 않는 시가 독소 A 서브유닛 유래 영역을 포함하는 세포-표적화 분자, 즉 표적 세포 내 퓨린에 의해 절단되지 않은 시가 독소 A 서브유닛 구성요소를 포함하는 분자에 대하여, 최대 세포독성을 보존하는 하나의 대안은 보상(compensation)이다. 세포독성 분자에서 시가 독소 A 서브유닛의 퓨린-절단 결여에 대한 보상은 전처리된(pre-processed) 형태로 시가 독소 A 서브유닛을 제시하는 것으로 달성될 수 있다. 예를 들어, 시가 독소 A 서브유닛 영역을 포함하는 세포-표적화 분자는 시가 독소 A 서브유닛 유래 폴리펩타이드의 카르복시-말단이 1) 분자의 카르복시-말단에 근위하고 그리고 2) 퓨린에 의한 절단 후 천연 시가 독소 A1 단편과 일치하거나 또는 유사하도록 구성될 수 있다(WO 2015/191764 참조). 그러한 보상은 본 발명의 특정 세포-표적화 분자에서는 요구되지 않으며, 그보다는, 예를 들어 특정 투여량에서 향상된 체내 내약성; 증가된 시험관 내 안정성; 증가된 체내 반감기; 및/또는 다세포 유기체에서 감소된 체내 비특이적 독성과 같은, 하나 이상의 기능(들)을 제공하기 위하여 의도적으로 회피된다. 특정 구체예에서, 이러한 유익한 기능(들)은 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 대조분자에 비해 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성 역가에서 유의한 감소 없이 존재한다.

[0451] [441] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는(시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 위치한 퓨린-절단 부위와 같은) 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 포함하는 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드를 포함하지만(예를 들어, WO 2015/191764, 도 1 참조), 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단 근위의 그리고/또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 상대적으로 큰 분자 모이어티(예를 들어, 4.5kDa, 6,kDa, 9kDa, 12kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 28kDa, 30kDa, 41kDa, 또는 50kDa 보다 큰 결합 영역) 사이에 배향된 어느 보상 프로테아제 절단 부위도 포함하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 예를 들어 야생형 시가 독소 A 서브유닛 또는 시가 독소 A1 단편과 같은, 관련된 대조 분자에 비해 더 퓨린-절단 저항성인 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다(예를 들어, WO 2015/191764 참조). 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 동일한 조건하에서 동일한 분석법으로 관찰된 대조분자의 퓨린-절단보다 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 이하의 퓨린-절단 감소를 보이는 한편, 세포-표적화 분자는 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하는 대조 분자 보다 100배, 20배, 10배, 5배, 또는 그 이하 이내의 세포독성 역가를 보인다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 그의 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에서에 야생형 퓨린 절단 모티프 및/또는 야생형 퓨린 절단 부위를 가지는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 관련된 대조 분자에 비해 체내 내약성 향상을 보인다(예를 들어, WO 2015/191764 참조). 예를 들어, 동일한 용량의 상이한 분자를 투여한 실험동물군에서의 사망률, 이환(morbidity)의 징후 및/또는 특정 임상증상의 측정을 비교하는 것으로 체내 내약성의 증가가 결정될 수 있다(예를 들어, 하기의 실시예; WO 2015/191764 참조).

[0452] [442] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 A1 단편 유래 영역을 포함하는(시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 위치한 파괴된 퓨린-절단 부위와 같은) 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드를 포함한다(예를 들어, 도 1; WO 2015/191764 참조). 특정의 또 다른 구체예에 있어서, 세포독성 구성요소를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자는 더 프로테아제-절단 민감성인 변종에 비해 감소된 비특이적 독성을 보이고, 이는 특히 예를 들어 세포 집단, 조직 및/또는 유기체와 같은, 생체 물질에 투여될 때, 분해되는 경향이 더 크고 그럼으로써 결합 영역으로부터 세포독성 구성요소를 방출한다. 또한, 본 발명의 특정 프로테아제-절단 저항성 세포-표적화 분자는, 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 있는 파괴된 퓨린-절단 모티프에 의해 세포-표적화 분자에 부여된 프로테아제-절단 저항성에 근거하여, 더 프로테아제-절단 민감성인 변종에 비해 생체물질(예를 들어, 척삭동물)에 투여 후 증가된 체내 반감기를 보일 수 있다.

[0453] III. 본 발명의 구성요소 및/또는 그의 하위 구성요소를 연결하는 연쇄(linkages)

[0454] [443] 각각의 세포-표적화 결합 영역, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 및/또는 본 발명의 세포-표적화 분자의 구성요소는 당업계에 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 링커를 통해 서로에게 적합하게 연결될 수 있다. 결합 영역의 각각의 폴리펩타이드 하위 구성 요소, 예를 들어 중쇄 가변 영역(V_H), 경쇄 가변 영역(V_L), CDR, 및/또는 ABR 영역은 당업계에 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 링커를 통해 적합하게 서로에게 연결될 수 있다. 본 발명의 단백질성 구성요소, 예를 들어 다연쇄(multi-chain) 결합 영역은 당업계에 공지된 하나 이상의 링커를 통해 서로에게 또는 본 발명의 다른 폴리펩타이드 구성요소에 적합하게 연결될 수 있다. 본 발명의 펩타이드 구성요소, 예를 들어, KDEL군 소포체 잔류/회수 신호 모티프는 당업계에 공지된 단백질성 링커와 같은 하나 이상의 링커를 통해 본 발명의 다른 구성요소에 적합하게 연결될 수 있다.

[0455] [444] 적합한 링커는 일반적으로 본 발명의 각각의 폴리펩타이드 구성요소가 어느 링커 또는 다른 구성요소도 없이, 개별적으로 생산된 폴리펩타이드 구성요소와 매우 유사한 3차원 구조와 접힐(fold) 수 있게 하는 것이다. 적합한 링커는 단일 아미노산, 펩타이드, 폴리펩타이드 및, 분지형이든 고리형이든 다양한 비-단백질성 탄소 사슬과 같이, 앞서 언급된 어느 것이라도 결여된 링커를 포함한다.

[0456] [445] 적합한 링커는 단백질성일 수 있고 그리고 하나 이상의 아미노산, 펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드를 포함한다. 단백질성 링커는 재조합 융합 단백질 및 화학적으로 결합된 접합체 모두에 적합하다. 단백질성 링커는 전형적으로 약 2 내지 약 50개의 아미노산 잔기, 예를 들어 약 5 내지 약 30 또는 약 6 내지 약 25개의 아미노산 잔기를 가진다. 선택된 링커의 길이는, 예를 들어 원하는 특성 또는 링커가 선택되는 이유의 특성과 같은, 다양한 요인에 의해 결정될 것이다. 특정 구체예에서, 링커는 단백질성이고 그리고 본 발명의 단백질 성분의 말단 근처, 일반적으로 말단으로부터 약 20개 아미노산 내에서 연결된다.

[0457] [446] 적합한 링커는 예를 들어 화학적 링커와 같이 비-단백질성일 수 있다. 당업계에 공지된 다양한 비-단백질성 링커는, 면역글로불린 폴리펩타이드를 이종 폴리펩타이드에 결합시키는데에 흔히 사용되는 링커와 같이, 세포-표적화 결합 영역을 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소에 연결하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드 영역은 카르복시, 아민, 설프하이드릴기(sulfhydryl), 카르복실산, 카르보닐기, 히드록실기, 및/또는 고리형 군(cyclic ring group)과 같은, 그의 아미노산 잔기 및 탄수화물 모이어티의 기능성 곁사슬을 이용하여 연결할 수 있다. 예를 들어, 이황결합 및 티오에테르결합 모두 두 개 이상의 폴리펩타이드를 연결하는데에 사용될 수 있다. 그에 더하여, 비-천연 아미노산 잔기는 케톤계(ketone group)와 같은 다른 기능성 곁사슬과 함께 사용될 수 있다. 비-단백질성 화학적 링커의 비제한적인 예로는 N-석신이미딜(4-아이오댁틸)-아미노벤조에이트, *S*-(*N*-석신이미딜)티오아세테이트(SATA), N-석신이미딜-옥시카보닐-cu-메틸-a-(2-파이리딜디티오)톨루엔(SMPT), N-석신이미딜4-(2-파이리딜디티오)-펜타노에이트(SPP), 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산 카르복시산염(SMCC 또는 MCC), 설포석신이미딜(4-아이오댁틸)-아미노벤조이트, 4-석신이미딜-옥시카보닐-α-(2-파이리딜디티오) 톨루엔, 설포석신이미딜-6-(α-메틸-α-(파이리딜디티올)-톨루미도) 헥사노에이트, N-석신이미딜-3-(-2-파이리딜디티오)-프로프리오네이트(SPDP), 석신이미딜 6(3(-(-2-파이리딜디티오)-프로프리오나미도) 헥사노에트, 설포석신이미딜 6(3(-(-2-파이리딜디티오)-프로피오나미도) 헥사노에이트, 말레이미도카프로일(maleimidocaproyl)(MC), 말레이미도카프로일-발린-시트룰린-*p*-아미노벤질옥시카보닐(MC-vc-PAB), 3-말레이미도벤조익산 N-하이드록시석시미드 에스테르(MBS), 알파-알킬 유도체, 설포NHS-ATMBA(설포석신이미딜 N-[3-(아세틸티오)-3-메틸부티릴-베타-알라닌, 설포다이콜로르페놀(sulfodicholorphenol), 2-이미노티올레인, 3-(2-파이리딜디티오)-프로피오닐 하이드라지드, 엘만 시약, 다이클로로트리아지닉산(dichlorotriazinic acid), 및 S-(2-티오피리딜)-L-시스테인이 있

지만 이에 제한되지는 않는다.

[0458] [447] 단백질성이든 비-단백질성이든 적합한 링커는, 예를 들어 프로테아제 민감성, 환경 산화환원전위(environmental redox potential) 민감성, pH 민감성, 산으로 절단 가능(acid cleavable), 빛으로 절단 가능(photocleavable), 및/또는 열 민감성 링커를 포함할 수 있다.

[0459] [448] 단백질성 링커는 본 발명의 재조합 융합 세포-표적화 분자 내로 통합시키기 위해 선택될 수 있다. 본 발명의 재조합 융합 세포-표적화 단백질에 있어서, 링커는 일반적으로 약 2 내지 50개의 아미노산 잔기, 바람직하게는 약 5 내지 30개의 아미노산 잔기를 포함한다. 일반적으로, 단백질성 링커는, 예를 들어 트레오닌, 프롤린, 글루타민, 글라이신, 및 알라닌과 같은, 극성(polar), 무전하(uncharged), 및/또는 하전된 잔기가 아미노산 잔기 대부분을 구성한다. 단백질성 링커의 비제한적인 예는 알라닌-세린-글라이신-글라이신-프롤린-글루탐산(ASGGPE)(SEQ ID NO:538), 발린-메티오닌(VM), 알라닌-메티오닌(AM), AM(G_2에 $_4$S)$_X$AM(SEQ ID NO:539)를 포함하고, 상기 G는 글라이신, S는 세린, 그리고 x는 1에서 10까지의 정수이다.

[0460] [449] 단백질성 링커는 바람직한 성질에 따라 선택될 수 있다. 단백질성 링커는, 하나 이상의 융합분자의 접힘(folding), 안정도, 발현, 용해도, 약동학적인 성질, 약역학적인 성질, 및/또는 융합 구조에 있어 융합되지 않은 동일한 도메인의 활성과 비교했을 때의 융합된 도메인의 활성을 최적화하는 것과 같은, 특정 기능을 원하는 숙련자에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어, 단백질성 링커는 유연성, 경직성, 및/또는 절단 가능 여부(cleavability)에 따라 선택될 수 있다. 숙련자는 링커를 선택할 때 데이터베이스 및 링커 디자인 소프트웨어 도구를 사용할 수 있다. 본 발명의 특정 구체예에서, 링커는 발현을 최적화하기 위해 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, 링커는 동질다합체(homomultimers)를 형성하기 위해 동일한 폴리펩타이드 또는 단백질 사이의, 또는 이질다합체(heteromultimers)를 형성하기 위해 상이한 폴리펩타이드 또는 단백질 사이의 상호작용을 촉진하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 단백질성 링커는 2량체 및 더 고차(higher order)의 다합체 형성에 관련된 상호작용과 같이, 본 발명의 분자의 세포-표적화 분자의 구성요소 사이의 원하는 비공유 상호작용을 허용하기 위해 선택될 수 있다.

[0461] [450] 유연한(flexible) 단백질성 링커는 흔히 12개의 아미노산 잔기보다 더 길며, 예를 들어 글라이신, 세린, 및 트레오닌과 같은, 작은, 비극성 아미노산 잔기, 극성 아미노산 잔기, 및/또는 친수성 아미노산 잔기가 풍부하다. 유연한 단백질성 링커는 구성요소들 사이의 분리 공간(spatial separation)을 늘리기 위해 그리고/또는 구성요소들 사이에 분자내 상호작용을 허용하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 다양한 "GS" 링커는 숙련자에게 공지되어 있으며, 복수의 글라이신 및/또는 하나 이상의 세린, 때로는, 예를 들어 $(G_xS)_n$(SEQ ID NO:540), $(S_xG)_n$(SEQ ID NO:541), $(GGGGS)_n$(SEQ ID NO:542), 및 $(G)_n$(SEQ ID NO:543)과 같은, 반복되는 유닛으로 구성되어있고, 상기 x는 1 내지 6이고 n은 1 내지 30이다. 유연한 단백질성의 링커의 비제한적인 예는 GKSSGSGSESKS(SEQ ID NO:544), EGKSSGSGSESKEF(SEQ ID NO:545), GSTSGSGKSSEGKG(SEQ ID NO:546), GSTSGSGKSSEGSGSTKG(SEQ ID NO:547), GSTSGSGKPGSGEGSTKG(SEQ ID NO:548), SRSSG(SEQ ID NO:549), 및 SGSSC(SEQ ID NO:550)를 포함한다.

[0462] [451] 경직된(rigid) 단백질성 링커는 흔히 뻣뻣한(stiff) 알파-나선형(alpha-helical) 구조물이며, 프롤린 잔기 및/또는 하나 이상의 전략적으로 배치된(strategically placed) 프롤린이 풍부하다. 경직된 링커는 구성요소들 사이의 분자내 상호작용을 방지하기 위해 선택될 수 있다.

[0463] [452] 적합한 링커는, 예를 들어 절단 및/또는 환경-특이 불안정과 같은 이유로, 체내에서 구성요소 분리를 허용하기 위하여 선택될 수 있다. 체내에서 절단 가능한 단백질성 링커는 유기체 내의 특정 부위 또는 특정 세포 유형 내에서 단백질분해 과정을 통해서 그리고/또는 환원 환경(reducing environment)에 의해 결합을 푸는 것이 가능하다. 체내에서 절단 가능한 단백질성 링커는 흔히 프로테아제 민감성 모티프 및/또는 하나 이상의 시스테인 쌍(pair)이 형성한 이황화 결합을 포함한다. 체내에서 절단 가능한 단백질성 링커는 유기체 내의, 또는 세포 내 구획의 특정 위치에만 존재하는 프로테아제에 반응하게, 그리고/또는 특정 생리적인 또는 병리학적인 조건에서만 활성화 되도록(예를 들어, 비정상적으로 높은 수준의 프로테아제, 특정 질병 부위에서 이상발현한 프로테아제, 및 병원성 미생물에 특이 발현한 프로테아제) 설계될 수 있다. 예를 들어, 당업계에 알려진 단백질성 링커 중에는 세포 내에만 존재하는 프로테아제, 특정 세포 유형에만 존재하는 프로테아제, 및 암 또는 염증과 같은 병리학적인 조건에서만 존재하는 프로테아제에 의해 절단되는 링커도 있는데, 예로는 R-x-x-R 모티프 및 AMGRSGGGCAGNRVGSSLSCGGLNLQAM(SEQ ID NO:551)가 있다.

[0464] [453] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 하나 이상의 프로테아제 민감성 부분을 포함한 링커는

표적 세포 내에 있는 프로테아제에 의한 절단을 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 절단할 수 없는 링커는 척추동물에 투여 후 원치않는 독성효과를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0465] [454] 적합한 링커는 단백질성이든 또는 비-단백질성이든, 예를 들어 프로테아제 민감성, 환경 산화환원 전위 민감성, pH 민감성, 산으로 절단 가능, 빛으로 절단 가능, 및/또는 열 민감성 링커를 포함할 수 있다(예를 들어, Doronina S et al., *Bioconjug Chem* 17: 114-24 (2003); Saito G et al., *Adv Drug Deliv Rev* 55: 199-215 (2003); Jeffrey S et al., J Med Chem 48: 1344-58 (2005); Sanderson R et al., *Clin Cancer Res* 11: 843-52 (2005); Erickson H et al., *Cancer Res* 66: 4426-33 (2006); Chen X et al., *Adv Drug Deliv Rev* 65: 1357-69 (2013) 참조). 적합한 절단 가능한 링커는 당업계에 공지된 절단 가능한 군을 포함하는 링커를 포함할 수 있다.

[0466] [455] 적합한 링커는 pH 민감성 링커를 포함할 수 있다. 예를 들어, 적합한 특정 링커는, 표적 세포의 준세포 구획 내에서의 해리(dissociation)를 위해 낮은 pH 환경에서의 그의 불안정도(instability) 때문에 선택될 수 있다(예를 들어, van Der Velden V et al., *Blood* 97: 3197-204 (2001); Ulbrich K, Subr V, *Adv Drug Deliv Rev* 56: 1023-50 (2004) 참조). 예를 들어, 하나 이상의 트리틸기, 유도된(derivatized) 트리틸기, 비스말레이미디오톡시 프로판기(bismaleimideothoxy propane groups), 아디프산 디하이드라자이드기, 및/또는 산 분해성 트랜스페린기(acid labile transferrin groups)를 포함한 링커는, 특정 pH 범위의 환경에서, 예를 들어 폴리펩타이드 구성요소와 같은 본 발명의 세포-표적화 분자의 구성요소의 유리(release)가 가능하게 할 수도 있다. 선택될 수 있는 특정 링커는, 예를 들어 종양 조직의 pH가 건강한 조직의 pH보다 낮은 것과 같은, 세포조직 간의 생리학적인 pH 차이와 일치하는 pH 범위에서 절단된 것 일수도 있다

[0467] [456] 빛으로 절단 가능한 링커는 가시거리 내의 빛과 같이 특정 파장 범위 내의 전자기 방사선 노출에 의하여 절단된 링커이다. 빛으로 절단 가능한 링커는 특정 파장 범위 내의 빛에 노출시키는 것으로, 폴리펩타이드 요소와 같은 본 발명의 세포-표적화 분자의 구성요소를 유리하기 위해 사용될 수 있다. 빛으로 절단 가능한 링커의 비제한적인 예는 시스테인을 위한 빛 절단 가능 보호원자단(photocleavable protective group)으로서의 나이트로벤질기, 나이트로벤질옥시카보닐 염화물 교차-링커(cross-linkers), 하이드록시프로필메타크릴아마이드 공중합체(hydroxypropylmethacrylamide copolymer), 글라이신 공중합체, 플루오레세인 공중합체, 및 메틸로다민 공중합체(methylrhodamine copolymer)를 포함한다. 빛으로 절단 가능한 링커는 광섬유를 사용해 빛에 노출 가능한 질병, 장애, 및 증상 치료를 위해 설계된 본 발명의 세포-표적화 분자의 형성을 위해 구성요소를 연결하는 특정한 용도를 가질 수 있다.

[0468] [457] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 세포-표적화 결합 영역은 공유 및 비공유 연쇄(covalent and noncovalent linkages)를 포함한 숙련자에게 공지된 많은 방법으로 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 연결된다.

[0469] [458] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 상기 분자는 중쇄가변(V_H) 도메인 및 경쇄 가변(V_L) 도메인을 연결하는 링커를 가진 scFv인 결합 영역을 포함한다. 당업계에는 예를 들어 15-잔기 $(Gly_4Ser)_3$ 펩타이드(SEQ ID NO:552)와 같은, 이 용도를 위한 여러 링커가 공지되어 있다. 비공유 다가 구조(multivalent structures)를 생성하는데에 적합한 scFv 링커는 GGS(SEQ ID NO:553), GGGS(SEQ ID NO:554), GGGGS(SEQ ID NO:555), GGGGSGGG(SEQ ID NO:556), GGSGGGG(SEQ ID NO:557), GSTSGGGSGGGSGGGGSS(SEQ ID NO:558), 및 GSTSGSGKPGSSEGSTKG(SEQ ID NO:559)를 포함한다.

[0470] [459] 본 발명의 세포-표적화 분자의 구성요소의 연쇄에 적합한 방법은, 부착이(attachment) 본 명세서에 기술된 분석법을 포함한 적절한 분석법으로 측정된 대로 세포-표적화 결합 영역의 결합 능력, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 세포 내재화, 및/또는 적절할 때에 원하는 시가 독소 작동체 기능(들)을 크게 저해하지 않는다면, 그를 달성할 수 있는 현재 당업계에 공지된 어느 방법이라도 될 수 있다.

[0471] [460] 본 발명의 세포-표적화 분자의 목적상, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(들), 결합 영역(들), 및 어느 선택적인 링커(들) 구성요소의 특정한 순서 또는 배향은, 명확히 명시되지 않는 이상, 서로에 관하여 또는 전체 세포-표적화 분자에 관하여(도 1 참조) 고정되어있지 않다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 구성요소는, 결합 영역 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 바람직한 활동(들)이 제거되지 않는다면, 어느 순서로든 배열될 수 있다.

[0472] IV. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 구조적 변이의 예시

[0473] [461] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가독소 작동체 폴리펩타이드는 절단된 시가 독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된다. 시가 독소 A 서브유닛의 절단은, 예를 들어 촉매활성 및 세포독성과 같은, 시가 독소 작동체 기능에 영향을 미치지 않으면서 전체 에피토프(들) 및/또는 에피토프 영역(들), B-세포 에피토프, CD4+ T-세포 에피토프, 및/또는 퓨린-절단 부위의 결실을 야기할 수 있다. 완전한 효소 활성을 보이는 것으로 나타난 가장 작은 시가 독소 A 서브유닛 단편은 Slt1A의 잔기 1-239로 이루어진 폴리펩타이드였다(LaPointe P et al., *J Biol Chem* 280: 23310-18 (2005)). 유의한 효소 활성을 보이는 것으로 나타난 가장 작은 시가 독소 A 서브유닛 단편은 StxA의 잔기 75-247로 이루어진 폴리펩타이드였다(Al-Jaufy A et al., *Infect Immun* 62: 956-60 (1994)).

[0474] [462] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 일반적으로 전장의 시가 독소 A 서브유닛보다 작을 수 있지만, 본 발명의 세포-표적화 분자의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역이 아미노산 위치 77에서 239까지(SLT-1A(SEQ ID NO:1) 또는 StxA(SEQ ID NO:2)) 또는 시가 독소군의 구성원의 다른 A 서브유닛의 균등한 위치에 폴리펩타이드 영역을 유지하는 것이 바람직하다(예를 들어, SEQ ID NO:3의 77 내지 238). 예를 들어, 본 발명의 분자의 특정 구체예에서, SLT-1A로부터 유도된 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 아미노산 SEQ ID NO:1의 75 내지 251, SEQ ID NO:1의 1 내지 241, SEQ ID NO:1의 1 내지 251, 또는 아미노산 SEQ ID NO:1의 1 내지 261만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성되고, 이에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 하나의 아미노산 잔기가 내인성 에피토프 및/또는 에피토프 영역에서 돌연변이되었거나 결실되었으며, 그리고/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프가 있다. 유사하게, StxA로부터 유도된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역은 아미노산 SEQ ID NO:2의 75 내지 251, SEQ ID NO:2의 1 내지 241, SEQ ID NO:2의 1 내지 251, 또는 아미노산 SEQ ID NO:2의 1 내지 261만을 포함하거나 또는 이를 포함하여 구성되고, 이에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 하나의 아미노산 잔기가 내인성 에피토프 및/또는 에피토프 영역에서 돌연변이되었거나 결실되었으며, 그리고/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프가 있다. 그에 더하여, SLT-2로부터 유도된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역은 아미노산 SEQ ID NO:3의 75 내지 251, SEQ ID NO:3의 1 내지 241, SEQ ID NO:3의 1 내지 251, 또는 아미노산 SEQ ID NO:3의 1 내지 261만을 포함하거나 또는 이를 포함하여 구성되고, 이에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 하나의 아미노산 잔기가 내인성 에피토프 및/또는 에피토프 영역에서 돌연변이되었거나 결실되었으며, 그리고/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프가 있다.

[0475] [463] 본 발명은 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 변종을 더 제공하고, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛과 오직 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 또는 그 이상의 아미노산 잔기까지 만큼(그러나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 이상의 아미노산 서열 동일성(sequence identity)을 유지하는 것보다 많지는 않게) 상이하다. 그러므로 시가 독소 군의 구성원의 A 서브유닛으로부터 유도된 본 발명의 분자는 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛에 대해 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 아미노산 서열 동일성이 유지되는 한, 본래의 서열로부터 추가, 결실, 절단 또는 다른 변경을 포함할 수 있고, 이에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 하나의 아미노산 잔기가 내인성 에피토프 및/또는 에피토프 영역에서 돌연변이되었거나 결실되었으며, 그리고/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프가 있다.

[0476] [464] 따라서 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SLT-1A(SEQ ID NO:1), StxA(SEQ ID NO:2), 및/또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)과 같은 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛에 대해 적어도 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.7%의 전반적인 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성되고, 이에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 적어도 하나의 아미노산 잔기가 내인성 에피토프 및/또는 에피토프 영역에서 돌연변이되었거나 결실되었으며, 그리고/또는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프가 있다.

[0477] [465] 선택적으로, 시가 독소 A 서브유닛의 전장 또는 절단된 형태는 본 발명의 분자의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함할 수 있고, 여기에서 시가 독소 유래 폴리펩타이드는 자연적으로 발생하는 시가 독소에 비해 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, 치환, 결실, 삽입, 또는 역전)을 포함한다. 본 발명의 특정 구체예에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 숙주 세포 변환(transformation), 핵산전달감염(transfection), 감염, 또는 유도(induction)의 공지된 방법, 또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 연결된 세포-표적화 결합 영역에 의해 매개되는 내재화에 의해 세포에 진입한 후 세포독성을 유지하기 위해 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛에 대해 충분한 서열 동일성을 가지는 것이 바람직하다. 시가 독소 A 서브유닛에서 효소 활성 및/또는 세포독성에 가장 중요한 잔기는 다음의 잔기-위치로 표지되었다: 그 중에서 아스파라긴-75, 티로신-77, 글루탐산-167,

아르기닌-170, 및 아르기닌-176(Di R et al., *Toxicon* 57: 525-39 (2011)). 본 발명의 어느 구체예에서라도, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하나 이상의 보존된 아미노산을, StxA, SLT-1A에서 위치 77, 167, 170, 및 176에서 찾을 수 있는 위치, 또는 일반적으로 세포독성 활성을 위해 요구되는 시가 독소 군의 다른 구성원에서 균등한 보존된 위치와 같은, 위치에 유지하는 것이 바람직하나 반드시 필요한 것은 아니다. 본 발명의 세포독성 분자가 세포 사멸을 일으키는 능력, 예를 들어 세포독성은 당업계에 공지된 많은 분석법 중 어느 것으로라도 측정될 수 있다.

[0478] A. 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 예시

[0479] [466] 특정 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 2 이상의 돌연변이를 가진 절단된 시가 독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성될 수 있다. 시가 독소 A 서브유닛의 절단은, 예를 들어 촉매 활성 및 세포독성과 같은 시가 독소 작동체 기능에 영향을 미치지 않고, 전체 에피토프(들) 및/또는 에피토프 영역(들), B-세포 에피토프, CD4+ T-세포 에피토프, 및/또는 퓨린-절단 부위의 결실을 야기할 수 있다. SLT-1A, StxA, 또는 SLT-2A의 카르복시-말단을 아미노산 1-251로 절단하는 것은 2개의 예측된 B-세포 에피토프 영역, 2개의 예측된 CD4 양성(CD4+) T-세포 에피토프, 및 하나의 예측된 불연속 B-세포 에피토프를 제거한다. SLT-1A, StxA, 또는 SLT-2A의 아미노-말단을 75-293으로 절단하는 것은 적어도 3개의 예측된 B-세포 에피토프 영역 및 3개의 예측된 CD4+ T-세포 에피토프를 제거한다. SLT-1A, StxA, 또는 SLT-2A의 아미노- 및 카르복시-말단을 75-251로 절단하는 것은 적어도 5개의 예측된 B-세포 에피토프 영역, 4개의 추정상의 CD4+ T-세포 에피토프 및 하나의 예측된 불연속 B-세포 에피토프를 결실한다.

[0480] [467] 특정 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 제공된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서의, 예를 들어 결실, 삽입, 역전, 또는 치환과 같은, 적어도 하나의 돌연변이를 가진(야생형 시가 독소 폴리펩타이드에 비해) 전장의 또는 절단된 시가 독소 A 서브유닛만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역 내에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기의 결실을 포함하는 돌연변이를 포함하는(야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비해) 파괴를 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역 내에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기의 삽입을 포함하는 파괴를 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 아미노산 잔기의 역전을 포함하는 파괴를 포함하고, 이에서 적어도 하나의 역전된 아미노산 잔기는 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역 내에 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 예를 들어 아미노산 치환, 비-표준 아미노산으로의 아미노산 치환, 및/또는 화학적으로 변형된 측쇄를 가진 아미노산 잔기와 같은 돌연변이를 포함하는(야생형 시가 독소 폴리펩타이드에 비해) 파괴를 포함한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 탈면역된 시가 독소 작동체 하위영역의 비제한적인 예시는 WO 2015/113005, WO 2015/113007 및 WO 2015/191764에 기술되어 있다. 아미노산 치환을 포함하는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 다수의 비제한적인 예는 실시예에서 제공된다.

[0481] [468] 다른 구체예에서, 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 전장의 시가 독소 A 서브유닛보다 짧은 절단된 시가 독소 A 서브유닛을 포함하고, 이에서 적어도 하나의 아미노산 잔기는 실시예에서 제공된 선천적으로 배치된 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서 파괴되어 있다(예를 들어, 표 1-7 및/또는 표 B 참조).

[0482] [469] 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성하기 위해서, 이론상으로는 제공된 에피토프 영역에 있는 어느 아미노산 잔기라도 다양한 방법으로, 예를 들어 야생형 시가 독소 폴리펩타이드에 비해 결실, 삽입, 역전, 재배열, 치환, 및 측쇄의 화학적 변형을 나타내는 변형과 같은, 변형하는 것은 에피토프의 파괴를 야기할 수 있다. 하지만, 특정 아미노산 잔기를 변형하는 것 그리고 특정 아미노산 변형을 사용하는 것은 특정 수준의 시가 독소 작동체 기능(들)을 유지하면서 성공적으로 항원성 및/또는 면역원성을 감소시킬 가능성이 더 크다. 예를 들어, 말단 절단 및 내부 아미노산 치환은 이러한 유형의 변형이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에서 아미노산 잔기의 전반적인 간격을 유지하고 그럼으로써 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구조 및 기능을 유지할 가능성이 더 크기 때문에 바람직하다.

[0483] [470] 본 발명의 특정 구체예 중에서, SLT-1A(SEQ ID NO:1), StxA(SEQ ID NO:2), 및/또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)의 아미노산 75 내지 251만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 있고, 이에서 적어도 하나의 아미노산 잔기는 실시예에서 제공된 선천적으로 배치된 에피토프 영역에서 파괴되어 있다(예를 들어, 표 1-7 및/또는 12 참조). 본 발명의 특정의 또 다른 구체예 중에서, SLT-1A(SEQ ID

NO:1), StxA(SEQ ID NO:2), 및/또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)의 아미노산 1 내지 241만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 있고, 이에서 적어도 하나의 아미노산 잔기는 실시예에서 제공된 선천적으로 배치된 에피토프 영역에서 파괴되어 있다(예를 들어, 표 1-7 및/또는 12 참조). 또 다른 구체예는 SLT-1A(SEQ ID NO:1), StxA(SEQ ID NO:2), 및/또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)의 아미노산 1 내지 251만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드이고, 이에서 적어도 하나의 아미노산 잔기는 실시예에서 제공된 선천적으로 배치된 에피토프 영역에서 파괴되어 있다(예를 들어, 표 1-7 및/또는 12 참조). 또 다른 구체예는 SLT-1A(SEQ ID NO:1), StxA(SEQ ID NO:2), 및/또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)의 아미노산 1 내지 261을 포함하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드이고, 이에서 적어도 하나의 아미노산 잔기는 실시예에서 제공된 선천적으로 배치된 에피토프 영역에서 파괴되어 있다(예를 들어, 표 1-7 및/또는 12 참조).

[0484] [471] 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성하는데 사용될 수 있는 다수의 다양한 내부 아미노산 치환이 있다. 에피토프 영역 내에서 사용 가능한 대치(substitute) 아미노산 중에서, 다음의 대치 아미노산 잔기가 에피토프의 항원성 및/또는 면역원성을 감소시킬 가능성이 가장 큰 것으로 예측되었다: G, D, E, S, T, R, K, 및 H. 글라이신을 제외하면, 이러한 아미노산 잔기는 모두 극성 및/또는 하전된 잔기로 분류될 수 있다. 치환 가능한 아미노산 중에서, 다음의 아미노산 A, G, V, L, I, P, C, M, F, S, D, N, Q, H, 및 K는 치환되는 아미노산에 따라서 시가 독소 작동체 기능(들)의 상당한 수준의 유지를 제공하면서 항원성 및/또는 면역원성을 감소시킬 가능성이 가장 큰 것으로 예측되었다. 일반적으로 치환은 극성 및/또는 하전된 아미노산 잔기를 비극성 및 비하전 잔기로 변화시켜야 한다(예를 들어, WO 2015/113005 참조). 그에 더하여, 아미노산 잔기의 R기 기능적 측쇄(R-group functional side chain)의 전체적인 크기 및/또는 길이를 줄이는 것이 에피토프 파괴에 유익할 수 있다(예를 들어, WO 2015/113005 참조). 그러나 에피토프 파괴를 부여할 가능성이 가장 큰 치환의 이러한 일반성에도 불구하고, 중요한 시가 독소 작동체 기능(들)을 보존하는 것이 목적이기 때문에, 대치 아미노산은 그가 예를 들어 극성 및/또는 하전된 잔기에 대해 치환되는 유사한 크기의 비극성 및/또는 비하전 잔기와 같이, 치환되는 아미노산과 유사하다면 시가 독소 작동체 기능(들)을 보존할 가능성이 더 클 수 있다.

[0485] [472] 하기의 실시예 및 WO 2015/113005에서, 많은 돌연변이가 다양한 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 시가 독소 작동체 기능에 미치는 영향(들)에 대해 실증적으로 실험되었다. 표 B는 실시예 및 WO 2015/113005에 기술된 결과를 요약하고, 이에서 아미노산 치환은, 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치환과 결합하여, 강력한 수준의 시가 독소 작동체 기능(들)을 보이는 것을 막지 못했다. 표 B는 하기의 실시예에 기술된 에피토프 영역 번호 부여 방식을 사용한다(하기의 실시예 1-표 7 참조).

[0486] [표 B]

붕괴된 에피토프 영역	선천적으로 배치된 아미노산 위치		
	치환	B-세포 에피토프 영역	T-세포 에피토프
1	K1A	1-15	
1	K1M	1-15	
1	T4I	1-15	4-33
1	D6R	1-15	4-33
1	S8I	1-15	4-33
1	T9V	1-15	4-33
1	T9I	1-15	4-33
1	K11A	1-15	4-33
1	K11H	1-15	4-33
1	T12K	1-15	4-33
2	S33I	27-37	4-33
2	S33C	27-37	4-33
3	S43N	39-48	34-78
3	G44L	39-48	34-78
3	T45V	39-48	34-78
3	T45I	39-48	34-78
3	S45V	39-48	34-78
3	S45I	39-48	34-78
3	G46P	39-48	34-78
3	D47G	39-48	34-78
3	D47M	39-48	34-78
3	N48V	39-48	34-78
3	N48F	39-48	34-78
-	L49A	면역원성 잔기	34-78
-	F50T		34-78
-	A51V		34-78
4	D53A	53-66	34-78
4	D53G	53-66	34-78
4	D53N	53-66	34-78
4	V54L	53-66	34-78
4	V54I	53-66	34-78
4	R55A	53-66	34-78
4	R55V	53-66	34-78
4	R55L	53-66	34-78
4	G56P	53-66	34-78
4	I57M	53-66	34-78
4	I57F	53-66	34-78
4	D58A	53-66	34-78
4	D58V	53-66	34-78
4	D58F	53-66	34-78
4	P59A	53-66	34-78

[0487]

4	P59F	53-66	34-78
4	E60I	53-66	34-78
4	E60T	53-66	34-78
4	E60R	53-66	34-78
4	E61A	53-66	34-78
4	E61V	53-66	34-78
4	E61L	53-66	34-78
4	G62A	53-66	34-78
-	R84A		77-103
-	V88A		77-103
5	D94A	94-115	77-103
5	S96I	94-115	77-103
5	T104N	94-115	
5	A105L	94-115	
5	T107P	94-115	
5	L108M	94-115	
5	S109V	94-115	
5	G110A	94-115	
5	D111T	94-115	
5	S112V	94-115	
6	D141A	141-153	128-168
6	G147A	141-153	128-168
-	V154A		128-168
7	R179A	179-190	160-183
7	T180G	179-190	160-183
7	T181I	179-190	160-183
7	D183A	179-190	160-183
7	D183G	179-190	160-183
7	D184A	179-190	
7	D184F	179-190	
7	L185V	179-190	
7	S186A	179-190	
7	S186F	179-190	
7	G187A	179-190	
7	G187T	179-190	
7	R188A	179-190	
7	R188L	179-190	
7	S189A	179-190	
-	D198A	면역원성 잔기	
-	R205A	면역원성 잔기	
-	C242S		236-258
8	R248A	243-257	236-258
8	R251A	243-257	236-258

[0488]

[0489] 표 B. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에서의 아미노산 치환

[0490] [473] 본 명세서의 실시예 및 WO 2015/113005의 실증적 증거에 근거하여, 시가 독소의 A 서브유닛에 있는 특정 아미노산의 위치는 중요한 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 에피토프 파괴를 견디는(tolerate) 것으로 예측된다. 예를 들어, 다음의 자연적으로 발생하는 위치는 세포독성과 같은 시가 독소 작동체 기능(들)을 유지하면서, 단독으로 또는 결합하여, 아미노산 치환을 견딘다: SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 44; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 46; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 49; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 50; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 51; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 54; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 56; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2

의 57; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 84; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 88; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 104; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 105; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 107; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 108; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 111; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 154; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 198; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; SEQ ID NO:3의 241; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 242; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247; SEQ ID NO:3의 247; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248; SEQ ID NO:3의 250; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286.

[0491] [474] 실시예 및 WO 2015/113005에 있는 실증적 데이터는, 예를 들어 관련된 시가 독소 A 서브유닛에서 동일한 위치 또는 보존된 위치뿐 아니라 앞서 언급한 치환을 견디는 절단 및 위치의 새로운 조합과 같은, 중요한 시가 독소 작동체 기능을 보이기 위해 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 능력을 유지하면서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 항원성 및/또는 면역원성을 감소시킬 수 있는, 다른 에피토프 파괴 치환(epitope disrupting substitutions) 및 에피토프 파괴 치환의 조합 쪽을 가리킨다.

[0492] [475] 본 명세서에서 실험된 치환의 보존성 작용기의 아미노산 잔기에 대한 다른 아미노산 치환이 중요한 시가 독소 작동체 기능을 보존하면서 항원성 및/또는 면역원성을 감소시킬 수 있다는 것이 예측 가능하다. 예를 들어, K1A, K1M, T4I, D6R, S8I, T8V, T9I, S9I, K11A, K11H, T12K, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, S45I, T45V, T45I, G46P, D47M, D47G, N48V, N48F, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, D53G, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F, E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, R84A, V88A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, T109V, G110A, D111T, S112V, D141A, G147A, V154A, R179A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185V, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, R188L, S189A, D198A, R204A, R205A, C242S, S247I, Y247A, R248A, R250A, R251A, 또는 D264A, G264A, T286A, 및/또는 T286I 중 어느 것과도 유사한 것으로 숙련자에게 공지된 다른 치환은 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 내인성 에피토프를 파괴할 수 있다. 특히, K1A, K1M, T4I, S8I, T8V, T9I, S9I, K11A, K11H, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, S45I, T45V, T45I, G46P, D47M, N48V, N48F, L49A, A51V, D53A, D53N, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, E60I, E60T, E61A, E61V, E61L, G62A, R84A, V88A, D94A, S96I, T104N, T107P, L108M, S109V, T109V, G110A, D111T, S112V, D141A, G147A, V154A, R179A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184F, L185V, S186A, S186F, G187A, R188A, R188L, S189A, D198A, R204A, R205A, C242S, S247I, Y247A, R248A, R250A, R251A, D264A, G264A, T286A, 및 T286I와 유사한 보존성 아미노산 잔기들에 대한 아미노산 치환은 동일하거나 또는 유사한 효과를 가질 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예를 들어, K1에서 G, V, L, I, F, 및 H로; T4에서 A, G, V, L, F, M, 및 S로; S8에서 A, G, V, L, F, 및 M으로; T9에서 A, G, L, F, M, 및 S로; S9에서 A, G, L, I, F, 및 M으로; K11에서 G, V, L, I, F, 및 M으로; S33에서 A, G, V, L, F, 및 M으로; S43에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; S45에서 A, G, L, F, 및 M으로; T45에서 A, G, L, F, 및 M으로; D47에서 A, V, L, I, F, S, 및 Q로; N48에서 A, G, L, 및 M으로; L49에서 G로; Y49에서 A로; D53에서 V, L, I, F, S, 및 Q로; R55에서 G, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; D58에서 G, L, I, S, 및 Q로; P59에서 G로; E60에서 A, G, V, L, F, S, Q, N, D, 및 M으로; E61에서 G, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R로; R84에서 G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; V88에서 G로; I88에서 G로; D94에서 G, V, L, I, F, S, 및 Q로; S96에서 A, G, V, L, F, 및 M으로; T107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; S107에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; S109에서 A, G, I, L, F, 및 M으로; T109에서 A, G, I, L, F, M, 및 S로; S112에서 A, G, L, I, F, 및 M으로; D141에서 V, L, I, F, S, 및 Q로; V154에서 G로; R179에서 G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; T180에서 A, V, L, I, F, M, 및 S로; T181에서 A, G, V, L, F, M, 및 S로; D183에서 V, L, I, F, S, 및 Q로; D184에서 G, V, L, I, S, 및 Q로; S186에서 G, V, I, L, 및 M으

로; R188에서 G, V, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; S189에서 G, V, I, L, F, 및 M으로; D197에서 V, L, I, F, S, 및 Q로; D198에서 A, V, L, I, F, S, 및 Q로; R204에서 G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R205에서 G, V, L, I, F, M, Q, S, K 및 H로; S247에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; Y247에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; R248에서 G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R250에서 G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R251에서 G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; D264에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; 및 T286에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로의 치환과 같이, 실증적으로 실험된 것과 유사한 보존성 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0493] [476] 유사하게, 전하, 극성을 제거하거나 그리고/또는 측쇄를 감소하는 아미노산 치환은 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 에피토프를 파괴할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 예를 들어 위치 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 1; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 4; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 6; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 8; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 9; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 11; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 12; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 33; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 43; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 44; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 45; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 46; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 47; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 48; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 49; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 50; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 51; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 53; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 54; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 55; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 56; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 57; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 58; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 59; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 60; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 61; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 62; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 84; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 88; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 94; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 96; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 104; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 105; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 107; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 108; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 109; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 110; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 111; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 112; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 141; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 147; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 154; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 179; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 180; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 181; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 183; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 184; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 185; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 186; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 187; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 188; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 189; SEQ ID NO:3의 197; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 198; SEQ ID NO:3의 204; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 205; SEQ ID NO:3의 241; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 242; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 247; SEQ ID NO:3의 247; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248; SEQ ID NO:3의 250; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251; SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, 또는 SEQ ID NO:3의 264; SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 265; 및 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 286에 있는 아미노산을 A, G, V, L, I, P, C, M, F, S, D, N, Q, H, 또는 K로 이루어진 군으로부터 선택된 적절한 아미노산으로 치환하는 것과 같은, 측쇄 전하가 제거되거고, 극성이 제거되고 그리고/또는 측쇄의 길이가 축소되도록 치환에 의해 파괴된 하나 이상의 에피토프를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 다음 아미노산 치환의 하나 이상을 포함할 수 있다: K1에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T4에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D6에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; S8에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T8에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; T9에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S9에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; K11에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T12에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S33에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; S43에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G44에서 A 및 L로; S45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; T45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G46에서 A 및 P로; D47에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; N48에서 A, G, V, L, 및 M으로; L49에서 A 또는 G로; F50; A51에서 V로; D53에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; V54에서 A, G, 및 L로; R55에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; G56에서 A 및 P로; I57에서 A, G, M, 및 F로; L57에서 A, G, M, 및 F로; D58에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; P59에서 A, G, 및 F로; E60에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R로; E61에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R로; G62에서 A로; D94에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; R84에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; V88에서 A 및 G로; I88에서 A, G, 및 V로; D94; S96에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T104에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; A105에서 L로; T107에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S107에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; L108에서 A, G, 및 M으로; S109에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T109에서 A, G, V, I,

L, F, M, 및 S로; G110에서 A로; D111에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D141에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G147에서 A로; V154에서 A 및 G로; R179에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; T180에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; T181에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D183에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D184에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; L185에서 A, G, 및 V로; S186에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; G187에서 A로; R188에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; S189에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; D197에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D198에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; R204에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R205에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K 및 H로; C242에서 A, G, V, 및 S로; S247에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; Y247에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; R248에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R250에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R251에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; C262에서 A, G, V, 및 S로; D264에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G264에서 A로; 및 T286에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로의 치환.

[0494] [477] 그에 더하여, 중요한 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 에피토프를 파괴하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 하나의 에피토프 영역에서의 어느 아미노산 치환이라도 상당한 수준의 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 복수의 파괴된 에피토프 영역을 가진 탈면역된 시가 독소 폴리펩타이드를 형성하기 위해, 중요한 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 동일한 또는 상이한 에피토프 영역에서 에피토프를 파괴하는 어느 다른 아미노산 치환과도 결합이 가능하다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 2 이상의 앞에서 언급된 치환 및/또는 WO 2015/113005에 기술된 치환들의 조합의 조합을 포함할 수 있다.

[0495] [478] 실시예 및 WO 2015/113005에 있는 실증적인 증거에 근거하여, 시가 독소의 A 서브유닛에 있는 특정 아미노산 영역은 중요한 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 에피토프 파괴를 견디는 것으로 예측된다. 예를 들어, 1-15, 39-48, 53-66, 55-66, 94-115, 180-190, 179-190, 및 243-257에 선천적으로 배치된 에피토프 영역은 시가 독소 효소 활성 및 세포독성을 손상시키지 않고 동시에 복수의 아미노산 치환 조합을 견디었다.

[0496] B. 퓨린-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 예시

[0497] [479] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서 파괴된, 퓨린 절단 모티프 및/또는 퓨린 절단 부위를 포함할 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 근위에 있는 (proximal to) 퓨린 절단을 제공할 수 있는 어느 공지된 보상 구조물(compensatory structure)도 포함하지 않는다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 파괴된 퓨린 파괴 모티프 및 퓨린 파괴 부위의 비-제한적인 예는 WO 2015/191764에 기재되어 있다.

[0498] [480] 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛은 성숙한 시가 독소 A 서브유닛을 생산하기 위해 제거되고 당업자가 인식할 수 있는 아미노-말단에 약 22개의 아미노산의 신호 서열을 함유하는 전구체 형태를 포함한다는 점에 유의하여, 특정 퓨린-절단 모티프 파괴는 서열 목록에 제공된 천연 시가 독소 A 서브유닛의 특정 아미노산 위치를 참조하여 본 명세서에서 표시된다. 또한, 돌연변이를 포함하는 특정 퓨린-절단 모티프 파괴는 천연 시가 독소 A 서브유닛(예를 들어 아미노-말단의 위치 251의 아르기닌 잔기에 대한 R251) 내의 선천적으로 특정 위치에 존재하는 특정 아미노산(예를 들어 아르기닌 잔기의 경우 R) 및 그 잔기가 논의중인 특정 돌연변이로 치환된 아미노산에 의해 본 명세서에 표시된다(예를 들어 R251A는 아미노-말단의 아미노산 잔기 251에서 아르기닌에 대한 알라닌의 아미노산 치환을 나타낸다).

[0499] [481] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하고, 이러한 구체예는 본 명세서에서 야생형, 시가 독소 A 서브유닛 및/또는 야생형, 시가 독소 A1 단편 융합 단백질과 비교하여 그들의 특성(들)을 기술하는 "퓨린-절단 저항성"또는 "프로테아제-절단 저항성" 시가 독소 작동체 폴리펩타이드로 지칭된다.

[0500] [482] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 본질적으로 둘 이상의 돌연변이를 갖는 절단된 시가 독소 A 서브유닛으로 이루어진다.

[0501] [483] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (야생형 시가 독소 폴리펩타이드에 비해) A, G, 또는 H와 최소, 퓨린-절단 부위 공통(consensus) 모티프 중의 아르기닌 잔기 중 하나 또는 둘 모두의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 치환이 SEQ ID NO:3의 247, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 248, SEQ ID NO:3의 250, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:2의 251, 또는 보존된

시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 비-천연 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 서열의 동등한 위치로 이루어진 군으로부터 선택된 선천적으로 배치된 아미노산에서 발생하는 퓨린-절단 모티프 영역 내의 아미노산 치환을 포함하는 파괴를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 치환은 어느 비-보존성 아미노산에 대한 것이고 치환은 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 위치에서 발생한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 돌연변이는 R247A, R248A, R250A R251A, 또는 보존된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 비-천연 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 서열에서의 동등한 위치로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 치환을 포함한다.

[0502] [484] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 결실(deletion)인 돌연변이를 포함하는 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 StxA(SEQ ID NO:2) 및 SLT-1A(SEQ ID NO:3)에서 247-252에 선천적으로 배치된 영역, 또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)에서 246-251에 선천적으로 배치된 영역의 결실; StxA(SEQ ID NO:2) 및 SLT-1A(SEQ ID NO:3)에 선천적으로 배치된 영역, 또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)에서 243-245에 선천적으로 배치된 영역의 결실; 또는 StxA(SEQ ID NO:2) 및 SLT-1A(SEQ ID NO:3)에서 선천적으로 배치된 영역의 결실, 또는 SLT-2A에서 252-258에 선천적으로 배치된 영역의 결실인 돌연변이를 포함한다.

[0503] [485] 본 발명의 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 결실을 야기하는 절단(truncation)인 야생형 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 카르복시-말단 절단인 돌연변이를 포함한다. 특정의 또 다른 구체 예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어, StxA 및 SLT-1A 유래의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 경우, 선천적으로 아미노산 잔기 위치 250, 249, 248, 247, 246, 245, 244, 243, 242, 241, 240, 또는 그 이하에서 끝나는 절단; 그리고 SLT-2A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 경우, 선천적으로 아미노산 잔기 위치 249, 248, 247, 246, 245, 244, 243, 242, 241, 또는 그 이하에서 끝나는 절단과 같이, 최소 절단 부위 Y/R-x-x-R 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 결실시키는 카르복시-말단 절단을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예는 상기 가능한, 돌연변이 중 어느 것의 결합을 포함하는 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다.

[0504] [486] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프의 부분, 카르복시-말단 절단인 돌연변이(들)를 포함하고; 그러나, 본 발명의 특정 분자는 전체 20 아미노산 잔기, 퓨린-절단 모티프의 완전한, 카르복시-말단 절단인 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하지 않는다. 예를 들어, 특정의 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 StxA(SEQ ID NO:2) 또는 SLT-1A(SEQ ID NO:1)에서 천연 위치 240까지의 시가 독소 A1 단편 영역의 부분적인 카르복시-말단 절단을 포함하지만, 위치 239 이하에서 카르복시-말단 절단을 포함하지 않는 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 유사하게, 특정의, 특정, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)에서 천연 위치 239까지의 시가 독소 A1 단편 영역의 부분적 카르복시-말단 절단을 포함하지만 위치 238 이하에서 카르복시-말단 절단을 포함하지 않는 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 본 발명의 퓨린-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 가장 큰 카르복시-말단 절단에서, 퓨린-절단 모티프의 위치 P14 및 P13의 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 돌연변이가 여전히 존재한다.

[0505] [487] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프 내의 아미노산 잔기 치환 및 야생형, 시가 독소 A 서브유닛과 비교된 카르복시-말단 절단 모두를 포함한다. 특정 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어, StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 경우, 선천적인 아미노산 잔기 위치 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 또는 그 이상의 위치에서 끝나는 절단 및 적절한 경우 비-양전하, 아미노산 잔기 R248 및/또는 R251로 선천적으로 배치된 아미노산 잔기를 포함하고, SLT-2A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 경우, 선천적인 아미노산 잔기 위치 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 또는 그 이상의 위치에서 끝나는 절단 및 적절한 경우 비-양전하, 아미노산 잔기 Y247 및/또는 R250으로 선천적으로 배치된 아미노산 잔기를 포함하는, 야생형, 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내의 아미노산 잔기 치환 및 카르복실-말단 절단을 모두 포함한다. 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 절단된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 최적의 세포독성을 유지하기 위해 퓨린-절단 모티프, 위치 P9, P8, 및/또는 P7의 아미노산 잔기를 또한 포함한다.

[0506] [488] 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 야생형, 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여, 하나 이상의 내부 아미노산 잔기 결실인 돌연변이(들)를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 최

소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기 결실을 갖는 돌연변이(들)를 포함한다. 예를 들어, 249, 250, 247, 252 등과 같은 주위(surrounding) 잔기의 결실과 결합될 수 있는, 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 R248 및/또는 R251의 내부 결실을 포함하는 StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드; 및 예를 들어, 248, 249, 246, 251 등과 같은 주위 잔기의 결실과 결합될 수 있는, 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 Y247 및/또는 R250의 내부 결실을 포함하는 SLT-2A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어, R248-R251이 결핍된 StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 Y247-R250이 결핍된 SLT-2A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 같은 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R을 결실시키는 4개의, 연속적인, 아미노산 잔기의 결실인 변이를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 코어 퓨린-절단 모티프에 인접한 아미노산 잔기에서 하나 이상의 아미노산 잔기 결실, 예를 들어, SLT-1A 또는 StxA에서 244-247 및/또는 252-255의 결실을 갖는 돌연변이(들)를 포함한다. 특정 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어, StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 경우, 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 241-262의 결실; 및 SLT-2A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 경우, 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 240-261의 결실과 같은 야생형, 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 전체 표면-노출된, 프로테아제-절단 민감도 루프의 내부 결실인 돌연변이를 포함한다.

[0507] [489] 본 발명의 특정 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 퓨린-절단 모티프 내의 내부, 아미노산 잔기 결실인 돌연변이 및 야생형, 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 카르복시-말단 절단인 돌연변이 모두를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 야생형, 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 파괴된 퓨린-절단 모티프는 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 내의 아미노산 잔기 결실인 돌연변이 및 야생형, 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 카르복시-말단 절단인 돌연변이 둘 다 포함한다. 예를 들어, 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 절단된 StxA에서 선천적으로 배치된 아미노산 잔기 248-249 및/또는 250-251 또는 아미노산 잔기 247 및/또는 252를 아직 가진 SLT-1A 폴리펩타이드, 또는 아미노산 잔기 246 및/또는 251을 아직 가진 절단된 SLT-2A의 아미노산 잔기 247-248 및/또는 249-250의 결실인 돌연변이(들)를 포함하는 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함할 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 파괴된 퓨린-절단 모티프는 예를 들어, StxA 및 SLT-1A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 경우, 선천적인 아미노산 잔기 위치 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 또는 그 이상에서 끝나고 R248-R251이 없는 절단; 및 SLT-2A 유래 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 경우, 선천적인 아미노산 잔기 위치 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 또는 그 이상에서 끝나고 Y247-R250이 없는 절단과 같이, 야생형, 시가 독소 A 서브유닛과 비교하여 최소 퓨린-절단 부위 R/Y-x-x-R 및 카르복시-말단 절단을 결실하는 4개의, 연속적인, 아미노산 잔기의 결실을 갖는 돌연변이를 포함한다.

[0508] C. 포매된 에피토프를 갖는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 예시

[0509] [490] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 탈면역화 및/또는 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 전달을 목적으로 하나 이상의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프를 포함할 수 있다. 특정 구체예 및/또는 특정 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 하위영역에 대해, T-세포 에피토프를 삽입하는 것보다 T-세포 에피토프를 포매하거나 부분적으로 포매하는 것이 바람직할 수 있는데, 예를 들어, 표매-유형(embedding-type) 변형이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 다양한 하위영역에서 성공적일 수 있는 반면 성공적인 삽입은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 하위영역의 더 작은 서브세트(subset)에 더 제한될 수 있기 때문이다. 본 명세서에서 "성공적인"이라는 용어는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 변형(예를 들어 이종 T-세포 에피토프 도입)이 단독으로 또는 세포-표적 분자의 구성요소로서 필요한 활성 수준에서 하나 이상의 시가 독소 작동체 기능을 보유하는 변형된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성한다는 의미로 사용된다.

[0510] [491] WO 2015/113007에 기술된 어느 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 하위영역이라도 본 발명의 특정 구체예에 적합할 수 있고, WO 2015/113007에 기술된 어느 시가 독소 작동체 폴리펩타이드라도, 예를 들어, 탈면역화(본 명세서에 기술된 것과 같은) 및/또는 퓨린-절단 모티프 파괴(본 명세서에 기술된 것과 같은)에 대한 하나 이상의 새로운 에피토프 영역 파괴의 추가에 의해, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드로 변형될 수 있다.

[0511] [492] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 필수적으로 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 하나 이상의 다른 돌연변이를 포함하는 절단된 시가 독소 A 서브유닛으로 이루어진다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프를 포함하고 예를 들어, SLT-1A(SEQ ID NO:1) 또는 StxA(SEQ ID NO:2)의 아미노산 77 내지 239 또는 시가 독소 군의

구성원의 다른 A 서브유닛의 등가물(예를 들어 SLT-2A(SEQ ID NO:3)의 아미노산 77 내지 238)에 의해 나타나는 폴리펩타이드로 구성되는 것과 같은, 전장의 시가 독소 A 서브유닛보다 작다. 예를 들어, 본 발명의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1의 아미노산 75 내지 251, SEQ ID NO:1의 아미노산 1 내지 241, SEQ ID NO:1의 아미노산 1 내지 251, 또는 SEQ ID NO:1의 아미노산 1 내지 261로부터 유도되고, 여기서 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프를 포함하고 적어도 하나의 아미노산은 실시예(예를 들어 표 1-7 및/또는 12 참조)에 제공된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서 파괴되며 파괴된 아미노산은 포매되거나 삽입된 에피토프와 중첩되지 않는다. 유사하게 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:2의 아미노산 75 내지 251, SEQ ID NO:2의 아미노산 1 내지 241, SEQ ID NO:2의 아미노산 1 내지 251, 또는 SEQ ID NO:2의 아미노산 1 내지 261로부터 유도되고, 여기서 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프를 포함하고 적어도 하나의 아미노산은 실시예(예를 들어 표 1-7 및/또는 12 참조)에 제공된 내인성, B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서 파괴되며 파괴된 아미노산은 포매되거나 삽입된 에피토프와 중첩되지 않는다. 또한, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:3의 아미노산 75 내지 251, SEQ ID NO:3의 아미노산 1 내지 241, SEQ ID NO:3의 아미노산 1 내지 251, 또는 SEQ ID NO:3의 아미노산 1 내지 261로부터 유도되고, 여기서 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프를 포함하고 적어도 하나의 아미노산은 실시예(예를 들어 표 1-7 및/또는 12 참조)에 제공된 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서 파괴되며 파괴된 아미노산은 포매되거나 삽입된 에피토프와 중첩되지 않는다. 본 발명의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 예를 들어 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:1의 아미노산 75 내지 251, SEQ ID NO:1의 아미노산 1 내지 241, SEQ ID NO:1의 아미노산 1 내지 251, 또는 SEQ ID NO:1의 아미노산 1 내지 261로부터 유도되고, 여기서 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 유사하게 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:2의 아미노산 75 내지 251, SEQ ID NO:2의 아미노산 1 내지 241, SEQ ID NO:2의 아미노산 1 내지 251, 또는 SEQ ID NO:2의 아미노산 1 내지 261로부터 유도되고, 여기서 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다. 또한, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:3의 아미노산 75 내지 251, SEQ ID NO:3의 아미노산 1 내지 241, SEQ ID NO:3의 아미노산 1 내지 251, 또는 SEQ ID NO:3의 아미노산 1 내지 261로부터 유도되고, 여기서 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함한다.

[0512] D. 조합된(Combination) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 예시

[0513] [493] 본 발명의 조합된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 2개 이상의 하위영역(즉 중첩되지 않는 하위영역)을 포함하고 각 하위영역은 다음 중 적어도 하나를 포함한다: (1) 내인성 에피토프 또는 에피토프 영역에서의 파괴; (2) 포매된, 이종 T-세포 에피토프-펩타이드; (3) 삽입된, 이종 T-세포 에피토프-펩타이드; 및 (4) A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서의 파괴된 퓨린-절단 모티프.

[0514] [494] 본 발명의 조합된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정 구체예는 (1) 내인성 에피토프 또는 에피토프 영역에서의 파괴 및 (2) A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프 둘 다 포함한다. 하기 실시예에 기술되거나 WO 2015/113005(예를 들어 상기의 표 B 참조)에 기술된 어느 개별, 탈면역된, 시가 독소 작동체 하위영역이든 일반적으로 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성하기 위해 본 명세서에서 기술되고, WO 2015/191764에서 기술되고, 그리고/또는 당업계에 공지된 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 어느 시가 독소 작동체 하위영역과도 결합될 수 있는 것으로 예측된다.

[0515] [495] 본 발명의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 포매되거나 삽입된, 이종 CD8+ T-세포 에피토프와 중첩되지 않는 적어도 하나의 내인성, B-세포 및/또는 T-세포 에피토프 영역의 파괴를 더 포함하는 SEQ ID NO: 355-438 중 어느 하나에 제시된 폴리펩타이드로 이루어진다; 여기서 상기 파괴는 야생형 시가 독소에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서 상기 치환은 K1에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T4에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D6에서 A, G, V, L, I, F, S, Q 및 R로; S8에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T9에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S9에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; K11에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T12에서 A, G, V, I, L, F, M, S, 및 K로; S12에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로;

S33에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 C로; S43에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G44에서 A 또는 L로; S45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; T45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G46에서 A 및 P로; D47에서 A, G, V, L, I, F, S, M, 및 Q로; N48에서 A, G, V, L, M 및 F로; L49에서 A, V, C, 및 G로; Y49에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 T로; F50에서 A, G, V, L, I, 및 T로; A51; D53에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; V54에서 A, G, I, 및 L로; R55에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; G56에서 A 및 P로; I57에서 A, G, V, 및 M으로; L57에서 A, V, C, G, M, 및 F로; D58에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; P59에서 A, G, 및 F로; E60에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, T, 및 R로; E61에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R로; G62에서 A로; R84에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; V88에서 A 및 G로; I88에서 A, V, C, 및 G로; D94에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; S96에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T104에서 A, G, V, L, I, F, M; 및 N으로; A105에서 L로; T107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P로; S107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P로; L108에서 A, V, C, 및 G로; S109에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T109에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; G110에서 A로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D111에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, 및 T로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D141에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G147에서 A로; V154에서 A 및 G로. R179에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; T180에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; T181에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D183에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D184에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; L185에서 A, G, V 및 C로; S186에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; G187에서 A로; R188에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; S189에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; D198에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; R204에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R205에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K 및 H로; S247에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; Y247에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; R248에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R250에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R251에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; D264에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G264에서 A로; 및 T286에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로의 치환 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정의 또 다른 구체예에서, 각각의 파괴가 K1에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T4에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D6에서 A, G, V, L, I, F, S, Q 및 R로; S8에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T9에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; S9에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; K11에서 A, G, V, L, I, F, M 및 H로; T12에서 A, G, V, I, L, F, M, S, 및 K로; S12에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; S33에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 C로; S43에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G44에서 A 또는 L로; S45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; T45에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; G46에서 A 및 P로; D47에서 A, G, V, L, I, F, S, M, 및 Q로; N48에서 A, G, V, L, M 및 F로; L49에서 A, V, C, 및 G로; Y49에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 T로; F50에서 A, G, V, L, I, 및 T로; A51; D53에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; V54에서 A, G, I, 및 L로; R55에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; G56에서 A 및 P로; I57에서 A, G, V, 및 M으로; L57에서 A, V, C, G, M, 및 F로; D58에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; P59에서 A, G, 및 F로; E60에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, T, 및 R로; E61에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, N, D, M, 및 R로; G62에서 A로; R84에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; V88에서 A 및 G로; I88에서 A, V, C, 및 G로; D94에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; S96에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T104에서 A, G, V, L, I, F, M; 및 N으로; A105에서 L로; T107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P로; S107에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 P로; L108에서 A, V, C, 및 G로; S109에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; T109에서 A, G, V, I, L, F, M, 및 S로; G110에서 A로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D111에서 A, G, V, L, I, F, S, Q, 및 T로; S112에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; D141에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G147에서 A; V154에서 A 및 G로. R179에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; T180에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; T181에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로; D183에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; D184에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; L185에서 A, G, V 및 C로; S186에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; G187에서 A로; R188에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; S189에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; D198에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; R204에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R205에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K 및 H로; S247에서 A, G, V, I, L, F, 및 M으로; Y247에서 A, G, V, L, I, F, 및 M으로; R248에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R250에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; R251에서 A, G, V, L, I, F, M, Q, S, K, 및 H로; D264에서 A, G, V, L, I, F, S, 및 Q로; G264에서 A로; 및 T286에서 A, G, V, L, I, F, M, 및 S로의 치환 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 다수의, 내인성 B-세포 및/또는 CD8+ T-세포 에피토프 영역의 다중 파괴가 있다.

[0516] [496] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정 구체예는 (1) 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프-펩타이드 및 (2) A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프 둘 다 포함한다. 하기 실시예 또는 WO 2015/113007에 기술된 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프를 포함하는 어느 시가 작동체 폴

리펩타이드 하위영역이라도 일반적으로 세포-표적 분자의 구성요소로서, 프로테아제-절단 저항성이고 이종 T-세포 에피토프를 표적 세포의 MHC 클래스 I 표시 경로로 전달할 수 있는 조합된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성하기 위해 어느 프로테아제-절단 저항성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 하위영역(예를 들어, 본 명세서에서 기술되고, WO 2015/191764에서 기술되고, 및/또는 당업계에 공지된 변형된, 시가 독소 A 서브유닛 하위영역)과도 결합될 수 있다. 이러한 유형의 조합된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 비-제한적 예는 SEQ ID NO: 6-27, 299-32, 340-355, 및 370-438에 기재되어 있다.

[0517] [497] 본 발명의 조합된 시가 독소 작동체 폴리펩타이의 특정 구체예는 (1) 내인성 에피토프 또는 에피토프 영역에서의 파괴 및 (2) 포매된, 이종 T-세포 에피토프-펩타이드 모두를 포함한다. 그러나, 본 명세서 또는 WO 2015/191764에 기술된 삽입되거나 포매된, 이종 T-세포 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 하위영역은 생성된 결합 분자가 충분한 수준의 시가 독소 작동체 기능(들)을 유지할 수 있도록 성공적으로 결합된 것으로 실증적으로 나타난 경우를 제외하고는, 본 명세서에 기술된 모든 탈면역된 시가 독소 작동체 하위영역과 결합할 수 없다. 본 명세서에서의 개시 내용은 경험적으로 성공을 입증하기 위해 그러한 구체예가 어떻게 제조되고 실험되는지를 보여준다.

[0518] [498] 본 명세서에서 "성공적"이라는 용어는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에서 2 이상의 아미노산 잔기 치환이, 예를 들어, 탈면역화, 감소된 퓨린-절단, 및/또는 포매 또는 삽입된 에피토프를 전달하는 능력과 같은 기능적 특징을 야기하면서, 변형된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 하나 이상의 시가 독소 작동체 기능을 유지하는 것을 의미하기 위해 사용된다. 본 명세서에 기술된 접근법 및 분석은 결합된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 이를 포함하는 세포-표적화 분자를 나타내는, 본 발명의 구체예를 설계, 제조 및 실증적으로 시험하는 방법을 보여준다.

[0519] [499] 본 발명의 조합의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예를 들어, 퓨린-절단 모티프 파괴, 개별 에피토프 파괴, 및/또는 이종 T-세포 에피토프 화물과 같은, 그의 각각의 하위영역의 특징을 결합하고, 이러한 조합은 그의 부분적으로 탈면역된 하위영역의 합계와 비교하여 면역원성에서 상승효과적 감소가 있는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 때때로 야기한다. 특히, SEQ ID NO: 13, 16 및 21에 제시된 모범적인, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 둘 이상의 하위영역의 조합으로 인해 상승적으로 탈면역되고, 그 중 하나는 포매된, 이종 T-세포 에피토프를 포함하고, 다른 하나는 하나 이상의 아미노산 잔기 치환에 의해 파괴된 내인성 에피토프를 포함한다.

[0520] [500] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 6-32, 340-354, 및 370-438 중 어느 하나에 제시된 폴리펩타이드만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 포매된, T-세포 에피토프를 포함하는 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 6-10, 13-32, 340-354, 및 370-438로 표시되는 폴리펩타이드 중 하나만을 포함하거나 또는 그를 포함하여 구성된다.

[0521] [501] 특정 농도에서 세포독성을 보이지 않거나 감소된 세포독성을 보이는 본 발명의 탈면역된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 예를 들어 R179A를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 외인성 물질을 세포 내로 전달하기 위한 탈면역된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드로서 여전히 유용할 수 있다. 유사하게, 특정 농도에서 세포독성을 보이지 않거나 세포독성이 감소된 본 발명의 CD8+ T-세포 과다-면역된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 예를 들어 그의 촉매 도메인에 포매된 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(예를 들어 WO 2015/113007, 실시예 1-F 참조)는, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 요구되는 준세포 구획으로 T-세포 에피토프(들)를 전달하거나 또는 표적 세포내로 T-세포 에피토프(들)를 전달하기 위한 세포-표적화 분자의 구성요소로서 여전히 유용할 수 있다.

[0522] E. 본 발명의 세포-표적화 분자의 예시

[0523] [502] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 다양한 세포외 표적 생체분자를 표적으로 하는 세포-표적화 분자의 구성요소로서 사용될 수 있다. 하기의 예시는 예를 들어, CD19, CD20, CD22, CD30, CD38, CD45, HER2, PD-L1, 및 TYRP1과 같은, 세포외 표적 생체분자를 발현하는 세포를 표적하는 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자의 특정 구조를 보다 상세히 기술한다.

[0524] 1. 인간 CD19를 표적으로 하는 세포-표적화 분자

[0525] [503] 당업계에서 B4로도 인정되는 CD19는 발달하는(developing) B-세포의 표면상에 존재하지만 말단 분화된(terminally differentiated) 형질 세포에 의해 발현되지 않는, 95kDa, B-계통 특이적, I-형 막횡단 당단백질이다. CD19라는 명칭은 여러 종으로부터 관련 구조와 폴리펩타이드 서열을 가진 여러 단백질을 지칭할 수 있지

만, 이 부분의 구조적 예시의 목적을 위해, "CD19"라는 용어는 정확한 서열이 동형(isoform) 및 개개인에 따라 약간 다를 수 있는, 인간에게 존재하는 B-림프구 항원 CD19 단백질을 의미한다. 인간과 관련하여, CD19는 주된(predominant) 폴리펩타이드 서열인 UniProt P15391 및 (National Center Biotechnology Institute, U.S.)(NCBI) 등록(accession) AAA69966.1 또는 AAB60697.1로 대표되는 단백질을 의미한다; 그러나, 스플라이싱(splicing), 다형증(polymorphisms) 및/또는 돌연변이로 인해 상이한 동형 및 변종이 존재한다(예를 들어, Kuroki K et al., Genes Immun Suppl 1: S21-30 (2002); Tsuchiya N et al., Arthritis Rheum 50: 4002-7 (2004); Dawidowicz K et al., Clin Exp Rheumatol 29: 839-42 (2011) 참조). 숙련자는 참조된 서열과 다를지라도, 인간의 다른 CD19 단백질을 확인할 수 있을 것이다.

[0526] [504] 예를 들어, 종양 세포 및 B-세포 계통의 종양에 의한 CD19의 편재하는(ubiquitous) 세포-표면 발현으로 인해, CD19는 표적화된 암 치료법에 대한 매력적인 표적이다. 예를 들어, 대부분의 악성 B-세포는 CD19를 발현하는 것으로 밝혀졌다(예를 들어, Anderson K et al., Blood 63: 1424 (1984); Uckun F et al., Blood 71: 13 (1988); Bradbury L et al., J Immunol 149: 2841-50 (1992); Hass K, Tedder T, Adv Exp Med Biol 560: 125-39 (2005); Tedder T, Nat Rev Rheumatol 5: 572-7 (2009) 참조). CD19는 B-세포 발달 내내 발현되는 pan B-세포 마커(marker)로 간주되지만, 성숙(mature) B-세포 및 B-세포 계통의 종양 세포는 미성숙 B-세포와 비교하여 3배 이상의 CD19를 발현하는 것으로 관찰되었다. 특히, CD19 발현은 비-호지킨 림프종(NHL), B-세포 만성 림프구 백혈병(B-CLL), 및 급성 림프구성 백혈병의 형태의 무통성이며 공격성의 아형에서 관찰되었다. 또한, CD20 발현과 비교하여 CD19 발현의 차이로 인해, CD19-표적 치료는 CD20-표적 치료보다 초기 단계에서 B-세포 종양을 표적화할 수 있다.

[0527] [505] 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 관련될 수 있는 다수의 CD19 결합 영역이 숙련자에게 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "CD19 결합 영역"은 CD19 분자의 세포외 부분을 예를 들어, 10^{-5} 내지 10^{-12} moles/liter의 CD20에 관한 해리 상수를 갖는 것과 같이, 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 분자 모이어티(예를 들어 단백질성 분자) 또는 제제를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, CD19 결합은 인간 CD19의 동형 또는 변종의 세포외 부분에 결합하는 능력을 의미한다.

[0528] [506] 본 발명의 특정 구체예에서, CD19 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다. 특정 구체예에서, 면역글로불린형의 CD19 결합 영역은 CD19의 세포외 부분을 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은, 면역글로불린, CD19 결합 영역으로부터 유도된다. 특정의 다른 구체예에서, 면역글로불린형의 CD19 결합 영역은 어느 면역글로불린 도메인으로부터라도 유도되지 않지만 CD19의 세포외 부분에 높은 친화성 결합을 제공함으로써 면역글로불린, CD19 결합 영역처럼 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 선택적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역글로불린으로부터의 상보성 결정 영역 및/또는 항원 결합 영역만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함할 수 있다.

[0529] [507] 본 발명의 구성요소로서 고려되는 다수의 CD19 결합 영역이 있다. 면역글로불린형의 CD19 결합 영역의 비-제한적인 예는 인간화된(humanized) 변종 및 재조합 면역글로블린 도메인, 예를 들어, B4(예를 들어 clone eBio1D3), Leu-12(Leu12), HD37, B43, CLB-CD19, MOPC 21 구성요소, FMC63, MB19-1, cCD19, B4 89B, SJ25-C1, hA19, huB4, hBU12, XmAb5574, MOR208, MEDI-551, SAR3419, AFM11, GBR 401, XmAb 5871, Hm2E8b, B-1, 5F3, 2E2, 1G9, C-20, F-3, HD237, H-300, M-20, R-20, PDR134, BCE19, HIB19, LE-CD19, LT19, CB19, 6D5, 4G7, AB-1, F974A2, J3-119, MDX-1342, MAB7489(clone 771404), 및 MAB4867(clone 4G7-2E3)(예를 들어, Caligaris-Cappio F et al., J Clin Invest 76: 1243-51 (1985); Chen Z et al., Leuk Res 10: 1411-7 (1986); Pezzutto A et al., J Immunol 138: 2793-9 (1987); De Rie M et al., Leuk Res 12: 135-41 (1988); Uckun F et al., Blood 71: 13-29 (1988); Vuist W et al., Cancer Res 49: 3783-8(1989); Carter R et al., J Immunol 147: 3663-71 (1991); Zola H et al., Immunol Cell Biol 69: 411-22 (1991); Holder M et al., Eur J Immunol 22: 2725-8 (1992); Engel P et al., Immunity 3: 39-50 (1995); Pietersz G et al., Cancer Immunol Immunother 41: 53-60 (1995); Tisone J et al., Am J Clin Pathol 107: 283-91 (1997); WO 2005/012493; Lutz R et al., Proc Am Assoc Cancer Res 47: 3731 (2006); Horton H et al., Cancer Res 68: 8049-57 (2008); Gerber H et al., Blood 113: 4352-61 (2009); Awan F et al., Blood 115: 1204-13 (2010); Herbst R et al., J Pharmacol Exp Ther 335: 213-22 (2010); Coiffier B et al., J Clin Oncol 29: 1182-9 (2011); Reusch U et al., Blood 122: 4405 (2013); Breton C et al., J Hematol Oncol 7: 33 (2014); Horton H et al., J Immunol 186: 4223-33 (2014); Shen D et al., Monoclon Antib Immunodiagn Immunother 33: 215-20 (2014) 참조)와 같은 CD19-결

합 단일클론 항체 및 이의 유도체를 포함한다.

[0530] [508] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 인간 CD19 및/또는 CD19+ 세포의 세포 표면에 특이적이고 고-친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 a) (i) SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:89, 또는 SEQ ID NO:96에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR1; (ii) SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:95, 또는 SEQ ID NO:97에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:91, 또는 SEQ ID NO:98에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR3을 포함하는 중쇄 가변(V_H) 도메인; 및 b) (i) SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:92, 또는 SEQ ID NO:99에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR1; (ii) SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:93, 또는 SEQ ID NO:100에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:94, 또는 SEQ ID NO:101에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR3을 포함하는 경쇄 가변(V_L) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 어느 하나의 SEQ ID NO: 47-119 및 176-248 중 아미노산 1-232, 1-233, 1-234, 1-235, 1-236, 1-242, 1-243, 1-244, 1-245, 1-246, 1-252, 1-253, 1-254, 1-255, 또는 1-256를 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 결합 영역을 포함한다.

[0531] [509] 하나의 특이적이지만 비-제한적인 측면에 따르면, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 CD19의 세포외 부분에 결합 기능을 보유하는 리간드(자연적으로 발생하는 것 또는 합성된 것) 또는 이의 유도체를 포함한다. 천연 CD19는 적어도 하나의 리간드인 CD19-L, 고 이동도 그룹(HMG(high mobility group)) 박스 단백질에 결합하는 것으로 알려져 있다(예를 들어, Uckun F et al., Br J Haematol 153: 15-23(2011); US 20120141505 참조).

[0532] [510] 앞서 기술된 어느 CD19 결합 분자라도 CD19 결합 영역으로서 사용하기에 적합할 수 있거나 또는 본 발명의 세포-표적화 분자의 용도로 하나 이상의 CD19 결합 영역을 생성하도록 변형될 수 있다.

[0533] 2. 인간 CD20를 표적으로 하는 세포-표적화 분자

[0534] [511] CD20(B-림프구 항원 CD20) CD20 이라는 명칭은 여러 종으로부터의 관련 구조 및 폴리펩타이드 서열을 갖는 다수의 단백질을 의미할 수 있지만, 이 부분의 구조적 예시의 목적상, 용어 "CD20"은 정확한 서열이 동형 및 개개인에 따라 약간 다를 수 있는, 인간에게 존재하는 B-림프구 항원 CD20 단백질을 의미한다. 인간과 관련하여, CD20은 주된 폴리펩타이드 서열인 UniProt P11836 및 NCBI 등록 NP690605.1로 대표되는 단백질을 의미한다; 그러나, 상이한 동형 및 변종 스플라이싱, 다형증 및/또는 돌연변이로 인해 존재한다(예를 들어, Dawidowicz K et al., Clin Exp Rheumatol 29: 839-42 (2011); Fang C et al., Int J Clin Exp Med 8: 11235-43 (2015) 참조). 숙련자는 참조된 서열과 다를지라도, 인간의 다른 CD20 단백질을 확인할 수 있을 것이다.

[0535] [512] CD20은 특정 세포 발달 단계 내의 정상적인 B-세포 계통 세포뿐만 아니라 NHL 및 만성 림프성 백혈병(CLL) 세포와 같은, 다수의 성숙 B-세포 신생물의 세포에 의해 발현되는 세포-표면 당단백질이다. 그에 더하여, CD20은 성숙 T-세포 및 NK-세포 신생물에 의해 발현된다. CD20은 정상 T-세포의 서브세트뿐만 아니라 예를 들어, 균상식육종(MF), 자연 살해 세포 림프종(NK-세포 림프종), 말초 T-세포 림프종(PTCL), 피부 T-세포 림프종, 및 T-세포 대형 과립 림프구 백혈병(T-LGLL)을 포함하는 T-세포 림프종(TCL)과 같은 악성 T-세포에 의해 발현된다. 세포-표면 CD20과 악성 세포의 결합은 세포-표적화된 치료를 위한 매력적인 표적이 된다.

[0536] [513] 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 관련될 수 있는 다수의 CD20 결합 영역이 숙련자에게 공지되어 있다. 용어 "CD20 결합 영역"은 CD20 분자의 세포외 부분을 예를 들어, 10^{-5} 내지 10^{-12}moles/liter의 CD20에 관한 해리 상수를 갖는 것과 같이, 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 분자 모이어티(예를 들어 단백질성 분자) 또는 제제를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, CD20 결합은 인간 CD20의 동형 또는 변종의 세포외 부분에 결합하는 능력을 의미한다.

[0537] [514] 본 발명의 특정 구체예에서, CD20 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다. 특정 구체예에서, 면역글로불린형의 CD20 결합 영역은 CD20의 세포외 부분을 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은, 면역글로불린, CD20 결합 영역으로부터 유도된다. 특정의 다른 구체예에서, 면역글로불린형의, CD20 결합 영역은 어느 면역글로불린 도메인으로부터라도 유도되지 않지만, CD20의 세포외 부분에 높은 친화성 결합을 제공함으로써 면역글로불린, CD20 결합 영역처럼 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 선택적으로 본 명세

서에 기재된 바와 같은 면역글로불린으로부터의 상보성 결정 영역 및/또는 항원 결합 영역만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함할 수 있다.

[0538] [515] 예를 들어, PCT/US2016/016580에 기술된 CD20 결합 영역과 같이, 본 발명의 구성요소로서 고려되는 다수의 CD20 결합 영역이 존재한다. 면역글로불린형의 CD20 결합 영역의 비-제한적인 예는 예를 들어, 1F5, 1H4, 1K1791, 2B8, Leu16, Leu δ, 2F2, 2H7, 7D8, 8E4, 11B8, AME-133v, LY2469298, B9E9, BM-ca, C2B8, CKI, GA101, RO5072759, LT20, 이브리투모맙(ibritumomab), HB20-1-25, MB20-1-18, 오비누투주맙(obinutuzumab), 오카라투주맙(ocaratuzumab), 오크렐리주맙(ocrelizumab), PRO70769, 오파투무맙(ofatumumab), OUBM1-OUBM8, PRO131921, 리툭시맙(rituximab), TGLA, 토시투모맙(tositumomab), TRU-015, 유블리툭시맙(ublituximab), 벨투주맙(veltuzumab), IMMU-106, hA20, the CD20-결합 피브로넥틴 도메인 FN3CD20, 및 HL23 -scFvs: scFv-1, scFv-3, scFv-5, 및 scFv-8(예를 들어 Golay J et al., J Immunol 135: 3795-801 (1985); Tedder T et al., Eur J Immunol 16: 881-7 (1986); Liu A et al., Proc Natl Acad Sci USA 84: 3439-43 (1987); Press O et al., Blood 69: 584-91 (1987); Maloney D et al., Blood 84: 2457-66 (1994); Reff M et al., Blood 83: 435-45 (1994); Hooijberg E et al., Cancer Res 55: 840-6 (1995); Hooijberg E et al., Hybridoma 15: 23-31 (1996); Anderson D et al., Biochem Soc Trans 25: 705-8 (1997); Haisma H et al., Blood 92: 184-90 (1998); Wiseman G et al., Clin Cancer Res 5: 3281s-3286s (1999); Schultz J et al., Cancer Res 60: 6663-9 (2000); Cardarelli P et al., Cancer Immunol Immunother 51: 15-24 (2002); Cheson B, Curr Opin Investig Drugs 3: 165-70 (2002); Polyak M et al., Blood 99: 3256-62 (2002); Teeling J et al., Blood 104: 1793-800 (2004); Geng S et al., Cell Mol Immunol 3: 439-43 (2006); de Boer O et al., PLoS One 2: e779 (2007); Burge D et al., Clin Ther 30: 1806-16 (2008); Hagenbeek A et al., Blood 111: 5486-95 (2008); Nishida M et al., Intl J Oncol 32: 1263-74 (2008); Morschhauser F et al., J Clin Oncol 27: 3346-53 (2009); Lim S et al., Haematologica 95: 135-43 (2010); Lv M et al., Cancer Lett 294: 66-73 (2010); Morschhauser F et al., Ann Oncol 21: 1870-6 (2010); Mossner E et al., Blood 115: 4393-402 (2010); Olafesn T et al., Protein Eng Des Sel 23: 243-9 (2010); Uchiyama S et al., Cancer Sci 101: 201-9 (2010); Wu L et al., Cancer Lett 292: 208-14 (2010); Alduaij W et al., Blood 117: 4519-29 (2011); Boross P et al., Haematologica 96: 1822-30 (2011); Fang H et al., Sci China Life Sci 54: 255-62 (2011); Nickerson-Nutter C et al., Rheumatology 50: 1033-44 (2011); Robak T, Robak E, BioDrugs 25: 13-25 (2011); Cang S et al., J Hematol Oncol 5: 64 (2012); Salles G et al., Blood 119: 5126-32 (2012); Abdelwahed R et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 54: 3657-65 (2013); Golay J et al., Blood 122: 3482-91 (2013); Kinder M et al., J Biol Chem 288: 3084-54 (2013); Kobayashi H et al., Cancer Med 2: 130-43 (2013); Natarajan A et al., Clin Cancer Res 19: 6820-9 (2013); Zhang H et al., Cell Physiol Biochem 32: 645-54 (2013); Ahmadzadeh V et al., Protein Expr Purif 102: 45-41 (2014); Ellbrecht C et al., JAMA Dermatol 1939 (2014); Garff-Tavernier M et al., Leukemia 28: 230-3 (2014); U.S. patents 4,861,579; 5,500,362; 5,595,721; 5,677,180; 5,721,108; 5,736,137; 5,776,456; 5,843,398; 5,849,898; 6,015,542; 6,090,365; 6,120,767; 6,171,586; 6,194,551; 6,224,866; 6,242,195; 6,287,537; 6,306,393; 6,368,596; 6,399,061; 6,410,391; 6,455,043; 6,528,624; 6,538,124; 6,565,827; 6,652,852; 6,682,734; 7,879,984; 8,101,179; 8,153,125; 8,337,844; 및 특허 출원 공보 WO 1995/03770; WO 1998/58964; WO 1999/22764; WO 2000/09160; WO 2000/27428; WO 2000/27433; WO 2000/42072; WO 2000/44788; WO 2000/67795; WO 2000/67796; WO 2000/76542; WO 2001/03734; WO 2001/10460; WO 2001/10461; WO 2001/10462; WO 2001/13945; WO 2001/72333; WO 2001/80884; WO 2001/97858; WO 2002/060955; WO 2002/079255; WO 2002/096948; WO 2002/102312; WO 2003/002607; WO 2003/061694; WO 2004/032828; WO 2005/000901; WO 2005016969; WO 2006/106959; WO 2009/031230; WO 2014/076292; US 2011/0091483; US 12/0941,583; PCT/US2010/055826; EP20140151932; PCT/GB2012/052532; US 13/048,135; EP20140151932; PCT/GB2012/052532; US 13/048,135; PCT/US2006/046034 참조)과 같은 단일클론 항체 및 유도체(예를 들어, 인간화된 변종 및 scFv)를 포함한다.

[0539] [516] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 인간 CD20 및/또는 CD20+ 세포의 세포 표면에 특이적이고 고-친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 a) (i) SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:120, 또는 SEQ ID NO:124에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성되는 HCDR1; (ii) SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:115, 또는 SEQ ID NO:125에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성되는 HCDR2; 및 (iii) SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:121, 또는 SEQ ID NO:126에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이들을 포함

하여 구성되는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변(V_H) 도메인; 및 b) (i) SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:117, 또는 SEQ ID NO:127에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성되는 LCDR1; (ii) SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:122, 또는 SEQ ID NO:128에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성되는 LCDR2; 및 (iii) SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:119, SEQ ID NO:123, 또는 SEQ ID NO:129에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성되는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변(V_L) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 어느 하나의 SEQ ID NO: 33, 64, 및 65 중 아미노산 1-245만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된다.

[0540] [517] 전술한 임의의 CD20 결합 분자는 CD20 결합 영역으로서 사용하기에 적합할 수 있거나 본 발명의 세포-표적화 분자에 사용하기 위한 하나 이상의 CD20 결합 영역을 생성하도록 변형될 수 있다.

[0541] **3. 인간 CD22를 표적으로 하는 세포-표적화 분자**

[0542] [518] Siglec-2, SIGLEC2, BL-CAM, B3, Leu-14, 및 Lyb-8로도 당업계에서 인정되는 CD22는 시알산 리간드와 결합하는 약 120-140kDa(스플라이시오폼(spliceoform)에 따라)의 막횡단 당단백질이다. CD22는 발달 동안 B-세포에 의해 그리고 성숙 B-세포의 특정 서브세트에 의해 특이적으로 발현된다. CD22라는 명칭은 여러 종으로부터의 관련 구조 및 폴리펩타이드 서열을 갖는 다수의 단백질을 의미할 수 있지만, 이 절의 구조적 실시예의 목적상, 용어 "CD22"는 정확한 서열이 동형 및 개개인에 따라 약간 다를 수 있는, 인간에게 존재하는 시알산-결합 렉틴 단백질을 의미한다. 인간과 관련하여, CD22는 주된 폴리펩타이드 서열인 UniProt P20273 및 NCBI 등록 NP_001265346.1로 대표되는 단백질을 의미한다; 그러나, 상이한 동형 및 변종이 스플라이싱, 다형증 및/또는 돌연변이로 인해 존재한다(예를 들어, Hitomi Y et al., Tissue Antigens 69: 242-9 (2007); Dawidowicz K et al., Clin Exp Rheumatol 29: 839-42 (2011) 참조). 숙련자는 참조된 서열과 다를지라도, 인간의 다른 CD22 단백질을 확인할 수 있을 것이다.

[0543] [519] B-세포 특이적 마커로서, CD22는 예를 들어, 과민성 B-세포, 상승된 B-세포 집단과 같은 B-세포를 포함하는 질환, B-세포 매개 자가면역 질병, 백혈병, 및 림프종과 같은, B-세포와 연관된 질병 및 질환에 대한 세포-표적화된 치료를 위한 매력적인 표적이다(예를 들어 Nitschke L, Glycobiology 24: 807-17 (2014) 참조). 또한, CD22는 다양한 악성 B-세포, 예를 들어, 분석된 대다수가 세포-표면 CD22를 발현하는 B-세포 종양과 같은 것에 의해 과발현될 수 있다.

[0544] [520] 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 관련될 수 있는 다수의 CD22 결합 영역이 숙련자에게 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "CD22 결합 영역"은 CD22 분자의 세포외 부분을 예를 들어, 10^{-5} 내지 10^{-12}moles/liter의 CD22에 관한 해리 상수를 갖는 것과 같이, 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 분자 모이어티(예를 들어 단백질성 분자) 또는 제제를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, CD2 결합은 인간 CD22의 동형 또는 변종의 세포외 부분에 결합하는 능력을 의미한다.

[0545] [521] 본 발명의 특정 구체예에서, CD22 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다. 특정 구체예에서, 면역글로불린형의 CD22 결합 영역은 CD22의 세포외 부분을 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은, 면역글로불린, CD22 결합 영역으로부터 유도된다. 특정의 다른 구체예에서, 면역글로불린형의 CD22 결합 영역은 어느 면역글로불린 도메인으로부터라도 유도되지 않지만, CD22의 세포외 부분에 높은 친화성 결합을 제공함으로써 면역글로불린, CD22 결합 영역처럼 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 선택적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역글로불린으로부터의 상보성 결정 영역 및/또는 항원 결합 영역을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함할 수 있다.

[0546] [522] 본 발명의 구성요소로서 고려되는 다수의 CD22 결합 영역이 존재한다. 면역글로불린형의 CD22 결합 영역의 비-제한적인 예는 인간화된 변종 및 재조합 면역글로블린 도메인, 예를 들어, RFB4, 알파 S-HCL-1(알파 Leu-14), HD39, To15, 4KB128, HD37, EPB, HD6, LL2, HA22-LR, HB22.7, Hu10F4(MCDT2219A 또는 피나투주맙(pinatuzumab)), 에프라투주맙(epratuzumab), 이노투주맙(inotuzumab), CAT-3888(BL22), CAT-8015(목세투모맙(moxetumomab)), 및 scFv-4KB128(예를 들어, Campana D et al., J Immunol 134: 1524-30 (1985); Schwarting R et al., Blood 65: 974-83 (1985); Dorken B et al., J Immunol 136: 4470-9 (1986); Mason D et al., Blood 69: 836-40 (1987); Ghetie M et al., Cancer Res 48: 2610-7 (1988); Pawlak-Byczkowska E et al., Cancer Res 49: 4568-77 (1989); Press O et al., Cancer Res 49: 4906-12 (1989); Stein R et al., Cancer

Immunol Immunother 37: 293-8 (1993); Leung S et al., Hybridoma 13: 469-76 (1994); WO 1994/027638; Leung S et al., Mol Immunol 32: 1413-27 (1995); WO 1998/041641; WO 2000/074718; Coleman M et al., Clin Cancer Res 9: 3991S-4S (2003); WO 2003/027135; WO 2003/072036; Arndt M et al., FEBS Lett 578: 257-61 (2004); Furman et al., Curr Treat Options Oncol 5: 283-8 (2004); WO 2005/012493; Ho M et al., Proc Natl Acad Sci USA 103: 9637-42 (2006); U.S. 7,074,403; WO 2008/070569; O'Donnell et al., Caner Immunol Immunother 58: 1715-22 (2009); Mussai Et al., Br J Haematol 150: 352-8 (2010); Polson A et al., Leukemia 24: 1566-73 (2010); Wayne et al., Clin Cancer Res 16: 1894-903 (2010); Wong et al., Expert Opin Biol Ther 10: 1251-8 (2010); US 20140248278; JP201518404 참조)과 같은 CD22-결합 단일클론 항체 및 이의 유도체를 포함한다.

[0547] [523} 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 인간 CD22 및/또는 CD22+ 세포의 세포 표면에 특이적이고 고-친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 a) (i) SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:136, SEQ ID NO:142, 또는 SEQ ID NO:148에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR1; (ii) SEQ ID NO:131, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:143, 또는 SEQ ID NO:149에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:132, SEQ ID NO:138, SEQ ID NO:144 또는 SEQ ID NO:150에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR3을 포함하는 중쇄 가변(V_H) 도메인; 및 b) (i) SEQ ID NO:133, SEQ ID NO:139, SEQ ID NO:145, 또는 SEQ ID NO:151에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR1; (ii) SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:146, 또는 SEQ ID NO:152에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:135, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:147, 또는 SEQ ID NO:153에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR3을 포함하는 경쇄 가변(V_L) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 상기 결합 영역은 SEQ ID NO:40 또는 80 중 아미노산 269-513을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된다.

[0548] [524] 하나의 특이적이지만 비-제한적인 측면에 따르면, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 예를 들어, 시알산, 시알산-함유 글리코결합, 및 가용성 유형-M 면역글로불린(IgM)의 도메인과 같은, CD22에 대한 결합 기능을 보유하는 리간드(자연적으로 발생하는 것 또는 합성된 것) 또는 이의 유도체를 포함한다(예를 들어 Bakker T et al., Eur J Immunol 32: 1924-32 (2002); Chen W et al., Blood 115: 4778-86 (2010); Chen W et al., Leuk Lymphoma 53: 208-10 (2012); Schweizer A et al., Eur J Immunol 42: 2792-802 (2012) 참조). 높은 결합 친화도를 갖는 합성 CD22 리간드가 설계되어 세포-표적화에 사용될 수 있다(예를 들어, Razi N, Varki A et al., Proc Natl Acad Sci USA 95: 7469-74 (1998); Sliedregt L et al., Bioorg Med Chem 9: 85-97 (2001); van Rossenberg S et al., J Biol Chem 276: 12967-73 (2001); Kelm S et al., J Exp Med 195: 1207-13 (2002); Collins B et al., J Immunol 177: 2994-3003 (2006); Yu J et al., Biochem Biophys Res Commun 360: 759-64 (2007); Abdu-Allah H et al., J Med Chem 51: 6665-81 (2008); O'Reilly M et al., J Am Chem Soc 130: 7736-45 (2008); Abdu-Allah H et al., Bioorg Med Chem Lett 19: 5573-5 (2009); Chen W et al., Blood 115: 4778-86 (2010); Lepenies B et al., Curr Opin Chem Biol 14: 404-11 (2010); Abdu-Allah H et al., Bioorg Med Chem 19: 1966-71 (2011); Chen W et al., Leuk Lymphoma 53: 208-10 (2012); Mesch S et al., ChemMedChem 7: 134-43 (2012); Kelm S et al., Angew Chem Int Ed Engl 52: 3616-20 (2013); Macauley M et al., J Clin Invest 123: 3074-83 (2013); Preshcer H et al., ACS Chem Biol 9: 1444-50 (2014) 참조).

[0549] [525] 앞서 기술된 어느 CD22 결합 분자라도 CD22 결합 영역으로서 사용하기에 적합할 수 있거나 본 발명의 세포-표적화 분자의 용도로 하나 이상의 CD22 결합 영역을 생성하도록 변형될 수 있다.

[0550] **4. 인간 CD30을 표적으로 하는 세포-표적화 분자**

[0551] [526] 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 8(TNFRSF8) 또는 Ki-1/120으로도 당업계에서 인식되는 CD30은, 약 90 내지 120kDa 크기의 I형 막횡단 당단백질이다. CD30은 종양 괴사 인자 수용체 패밀리의 세포-표면 수용체(또는 공동-수용체)로서 기능하고 리간드인 CD30L에 결합한다. CD30 항원은 먼저 호지킨 질환 환자에게 존재하는 전형적인 호지킨 림프종 및 리드-스턴버그 세포의 마커로서 기술되었고(Schwab U et al., Nature 299: 65-7 (1982), Stein H et al., Int J Cancer 30: 445-459 (1982)), CD30 항원은 비-호지킨 림프종 세포에서 나중에 관찰되었다(Stein H et al., Blood 66: 848-58 (1985) 참조). CD30이라는 명칭은 여러 종으로부터의 관련 구조 및 폴리펩타이드 서열을 갖는 다수의 단백질을 의미할 수 있지만, 이 부분의 구조적 예시의 목적상, 용어

"CD30"은 정확한 서열이 동형 및 개개인에 따라 약간 다를 수 있는, 인간에게 존재하는 종양 괴사 인자 수용체 단백질을 의미한다. 인간과 관련하여, CD30은 주된 폴리펩타이드 서열인 UniProt P28908 및 NCBI 등록 AAA51947.1로 대표되는 단백질을 의미한다; 그러나, 상이한 동형 및 변종이 스플라이싱, 다형증 및/또는 돌연변이로 인해 존재할 수 있다. 숙련자는 참조된 서열과 다를지라도, 인간의 다른 CD30 단백질을 확인할 수 있을 것이다.

[0552] [527] CD30은 예를 들어, 그 발현이 활성화된 및/또는 증식하는 림프구 및 악성 세포로 주로 제한되기 때문에, 세포-표적화된 치료제에 대한 매력적인 표적이다. 정상 또는 염증 조직에서, CD30 발현은 Th2-유형 사이토카인을 생성하는 중/대형 활성화된 B-세포 및/또는 활성화된 T-세포로 크게 제한된다(Chiarle R et al., Clin Immunol 90: 157-64 (1990); Werner B et al., J Cutan Pathol 35: 1100-7 (2008); Buchan S, Al-Shamkhani A, PLoS One 7: e45244 (2012)). CD30은 예를 들어, 특정 림프종 세포, 다른 악성 림프계 세포, 및 비-림프성 종양 세포와 같은, 특정 세포 유형에 의해 많이 발현되는 반면, 건강한 세포의 제한된 서브세트만이 CD30을 낮은 수준으로 발현한다(Deutsch Y et al., Leuk Lymphoma 52: 1641-54 (2011)). CD30은 림프증식성 질환, 림프성 종양, 및 골수 종양에 관여된 세포에 의해 발현된다. 예를 들어, CD30은 Burkitt, 역형성 대-세포 림프종 세포(ALCL), T-세포 림프종, 피부 T-세포 림프종 세포, 결절성 소형 절단-세포 림프종 세포, 림프구 림프종 세포, T-세포 leukemidymphoma 세포(ATLL), 성인 T-세포 백혈병(T-ALL), 중심모세포/중심세포(cb/cc) 모낭 림프종 세포, 및 림프종양구진 세포를 포함하는, 비-호지킨 림프종 세포의 서브세트에 발현된다(예를 들어, Stein H et al., Blood 66: 848-58(1985); Stein et al., Neoplastic Hematophathology, pg 675, (Baltimore, Williams & Wilkins, Knowles D, ed.)(1985); Stein H et al., Pathology of Cells Receptors and Tumor Markers, pg 121(Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, Sefert G, Hubner K(eds)(1987); Suchi T et al., J Clin Pathol 40: 995 (1987); Eckert F et al., Am J Dermatopathol 11: 345-52 (1989); Moller P et al., Am J Clin Pathol 91: 18-23 (1989); Burns B, Dardick I, Am J Clin Pathol 93: 327-32 (1990); Piris M et al., Histopathology 17: 211-8 (1990); Miettinen M, Arch Pathol Lab Med 116: 1197-201 (1992); Norduyn L et al., J Clin Pathol 47: 33-7 (1994); Sabattini E et al., Haematologica 98: e8 1-2 (2013) 참조). 배아암종, 비배아(nonembryonal) 암종, 악성 흑색종, 중간엽 종양, 및 분화 후기의 골수 세포주 및 대식세포에서 CD30 발현이 관찰되었다(예를 들어, Andreesen P et al., Blood 63: 1299-1302 (1984); Schaadt M et al., Int Rev Exp Pathol 27: 185-202 (1985); Stein H et al., Haematol Blood Transfus 29: 441-4 (1985); Froese P et al., J Immunol 139: 2081-7 (1987); Pallesen G, Hamilton-Dutoit S, Am J Pathol 133: 446-50 (1988); Andreesen R et al., Am J Pathol 134: 187-92 (1989); Hansen H et al., Biol Chem Hoppe-Seyler 370: 409-16 (1989); Schwarting R et al., Blood 74: 1678-89 (1989); Mechtersheimer G, Moller P, Cancer 66: 1732-7 (1990); Pallesen G, Histopathology 16: 409-13 (1990); Durkop H et al., Cell 68: 421-7 (1992); Latza U et al., Am J Pathol 146: 463-71 (1995) 참조). CD30 발현은 비만세포증 및 전신 비만세포증에 관련된 종양과 같은, 증가된 종양의 종양성 비만 세포에 의해 상향조절된 것으로 보인다(예를 들어, Soltar K et al., Mod Pathol 24: 585-95 (2011); Valent P et al., Leuk Lymphoma 52: 740-4 (2011) 참조). CD30 발현은 또한 예를 들어, 림프 종양, 골수 종양, 아토피성 알레르기(아토피성 피부염, 아토피성 천식, 결막염, 알레르기성 비염), 전신 홍반성 루푸스, 전신성 경화증(경피증), 이식편대숙주 질환, HIV 감염, 엡스타인-바 바이러스 감염, 홍역, 단핵증 감염, 오멘 증후군, 궤양성 대장염, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 하시모토 갑상선염, 원발쓸개관간경화, 쇼그렌 증후군, 톡소플라스마증, 베게너 육아종증, 및 결핵과 같은, 다양한 자가면역 및 염증성 질환에서 증가하는 것으로 보고되었다(예를 들어, Ralfkiaer E et al., Arch Dermatol Res 279: 28-292 (1987), Romagnani S et al., J Leukocyte Biol 57: 726-30 (1995); Gruss H et al., Immunol Today 18: 156-63 (1997); Horie R, Watababe T, Semin Immunol 10: 457-70 (1998); Bengtsson A, Allergy 561: 593-603 (2001); Gerli R et al., Trends Immunol 22: 72-7 (2001) 참조). CD30 발현은 비만세포증의 마커이다(예를 들어 Maric J, Calvo K, Leuk Lymphoma 52: 732-3(2011) 참조).

[0553] [528] 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 관련될 수 있는 다수의 CD30 결합 영역이 숙련자에게 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "CD30 결합 영역"은 CD30 분자의 세포외 부분을 예를 들어, 10^{-5} 내지 10^{-12}moles/liter의 CD30에 관한 해리 상수를 갖는 것과 같이, 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 분자 모이어티(예를 들어 단백질성 분자) 또는 제제를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, CD30 결합은 인간 CD30의 동형 또는 변종의 세포외 부분에 결합하는 능력을 의미한다.

[0554] [529] 본 발명의 특정 구체예에서, CD30 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다. 특정 구체예에서, 면역글

로불린형의 CD30 결합 영역은 CD30의 세포외 부분을 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은, 면역글로불린, CD30 결합 영역으로부터 유도된다. 특정의 다른 구체예에서, 면역글로불린형의, CD30 결합 영역은 어느 면역글로불린 도메인으로부터라도 유도되지 않지만 CD30의 세포외 부분에 높은 친화성 결합을 제공함으로써 면역글로불린, CD30 결합 영역처럼 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 선택적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역글로불린으로부터의 상보성 결정 영역 및/또는 항원 결합 영역을 포함하거나 본질적으로 이루어진 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함할 수 있다.

[0555] [530] 본 발명의 구성요소로서 고려되는 다수의 CD30 결합 영역이 존재한다. 면역글로불린형의 CD30 결합 영역의 비-제한적인 예는 인간화된 변종 및 재조합 면역글로불린 도메인, 예를 들어, Ki-1, HeFi-1, Ber-H2, Ber-H4, Ber-H6, Ber-H8, Ber-H10, HRS-1, HRS-3, HRS-4, AC10, C10, Ki-2, Ki-3, Ki-4, Ki-5, Ki-6, Ki-7, M44, M67, scFv-Ki-4, scFv 4E3, T6, T7, T13, T14, T21, T24, T25, T104, T105, T107, T112, T201, T214, T215, T405, T406, T408, T411, T420, T426, T427과 같은 CD30-결합 단일클론 항체 및 이의 유도체를 포함한다(예를 들어, Schwab U et al., Nature 299: 65-7 (1982); Hecht T et al., J Immunol 134: 4231-6 (1985); Schwarting R et al., Issue Sections. In: J. A. McMichael(ed.). Leucocyte Typing 3: 574-75. Oxford: Oxford University Press, (1987); Schwarting R et al., Leucocyte Typing IV: 419-22. Oxford, UK, Oxford University (1989); Bowen M et al., J Immunol 151: 5896-906 (1993); Gruss H et al., Blood 83: 2045-56 (1994); Horn-Lohrens O et al., Int J Cancer 60: 539-44 (1995); WO 1996/022384; Barth S et al., Blood 95: 3909-14 (2000); Klimka A et al., Br J Cancer 83: 252-60 (2000); WO 2002/043661; WO 2003/059282; US 2004/018194; WO 2005/001038; WO 2007/040653; WO 2008/025020; WO 2015/028444 참조).

[0556] [531] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 인간 CD30 및/또는 CD30+ 세포의 세포 표면에 특이적이고 고-친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 a) (i) SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:172, SEQ ID NO:178, 또는 SEQ ID NO:184에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR1; (ii) SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:173, SEQ ID NO:179, 또는 SEQ ID NO:185에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:168, SEQ ID NO:174, 또는 SEQ ID NO:180에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR3을 포함하는 중쇄 가변(V_H) 도메인; 및 b) (i) SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:181 또는 SEQ ID NO:186에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR1; (ii) SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:176, SEQ ID NO:182, 또는 SEQ ID NO:187에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:183, 또는 SEQ ID NO:188에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR3을 포함하는 경쇄 가변(V_L) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 어느 하나의 SEQ ID NOs:452, 472, 487, 및 503 중 아미노산 268-500을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된다.

[0557] [532] 하나의 특이적이지만 비-제한적인 측면에 따르면, 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역은 CD30의 세포외 부분에 대한 결합 기능을 보유하는 리간드(자연적으로 발생하는 것 또는 합성된 것) 또는 이의 유도체를 포함한다(예를 들어 Powell I et al., J Leukoc Biol 63: 752-7 (1998); Gruss H et al., Eur J Immunol 25: 2083 (1995); Gattei V et al., Leuk Lymphoma 35: 21-35 (1999); Zhang P et al., Lab Invest 89: 1423-32 (2009); Parekh P et al., Biomaterials 34: 8909-17 (2013); Shinoda K et al., J Autoimmun 57: 14-23 (2015); WO 1993/024135 참조).

[0558] [533] 앞서 기술된 어느 CD30 결합 분자는 CD30 결합 영역으로서 사용하기에 적합할 수 있거나 본 발명의 세포-표적화 분자의 용도로 하나 이상의 CD30 결합 영역을 생성하도록 변형될 수 있다.

[0559] **5. 인간 CD38을 표적으로 하는 세포-표적화 분자**

[0560] [534] CD38은 세포 표면 수용체 및 세포외 고리(cyclic) ADP 리보오스 가수분해효소(ADP-리보실라제) 둘 다로 특징되는 막횡단 단백질이다. CD38이라는 명칭은 여러 종으로부터의 관련 구조 및 폴리펩타이드 서열을 갖는 다수의 단백질을 의미할 수 있지만, 이 부분의 구조적 예시의 목적상, 용어 "CD38"은 정확한 서열이 동형 및 개개인에 따라 약간 다를 수 있는, 인간에게 존재하는 고리 ADP 리보오스 가수분해효소 단백질을 의미한다. 인간과 관련하여 CD38은 주된 폴리펩타이드 서열인 UniProt P28907 및 NCBI 등록 BAA18964로 대표되는 단백질을 의미한다; 그러나, 상이한 동형 및 변종이 스플라이싱, 다형증 및/또는 돌연변이로 인해 존재할 수 있다(예를 들어 Ferrero E et al., Immunogenetics 49: 597-604 (1999); Gonzalez-Escribano M et al., Hum Immunol 65: 660-

664 (2004); Drummond F et al., J Bone Miner Metab 24: 28-35 (2006); Aydin S et al., Blood 111: 5646-53 (2008); WO 2006/099875 참조). 숙련자는 참조된 서열과 다를지라도, 인간의 다른 CD38 단백질을 확인할 수 있을 것이다.

[0561] [535] 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 관련될 수 있는 다수의 CD38 결합 영역이 숙련자에게 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "CD38 결합 영역"은 CD38 분자의 세포외 부분을 예를 들어, 10^{-5} 내지 10^{-12}moles/liter의 CD38에 관한 해리 상수를 갖는 것과 같이, 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 분자 모이어티(예를 들어 단백질성 분자) 또는 제제를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, CD38 결합은 인간 CD38의 동형 또는 변종의 세포외 부분에 결합하는 능력을 의미한다.

[0562] [536] 본 발명의 특정 구체예에서, CD38 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다. 특정 구체예에서, 면역글로불린형의, CD38 결합 영역은 CD38의 세포외 부분을 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은, 면역글로불린, CD38 결합 영역으로부터 유도된다. 특정의 다른 구체예에서, 면역글로불린형의, CD38 결합 영역은 어느 면역글로불린 도메인으로부터라도 유도되지 않지만 CD38의 세포외 부분에 높은 친화성 결합을 제공함으로써 면역글로불린, CD38 결합 영역처럼 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 선택적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역글로불린으로부터의 상보성 결정 영역 및/또는 항원 결합 영역을 포함하거나 본질적으로 이루어진 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함할 수 있다.

[0563] [537] CD38 결합 영역이 본 발명의 구성요소로서 고려된다. 면역글로불린형의 CD38 결합 영역의 비-제한적인 예는 예를 들어 다라투무맙(daratumumab), 이사툭시맙(isatuximab), 및 MOR202D와 같은, CD38-결합 단일클론 항체 및 scFv를 포함한다(예를 들어 Deaglio S et al., Trends Mol Med 14: 210-8 (2008); van de Donk N et al., Immunol Rev 270: 95-112 (2016); WO 1996/016990; WO 2002/006347; WO 2005/103083; WO 2008/047242; WO 2012/092612; WO 2012/092616; US20020164788; US20100285004; US 20150118251 참조).

[0564] [538] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 인간 CD38 및/또는 CD38+ 세포의 세포 표면에 특이적이고 고-친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 a) (i) SEQ ID NO:189, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:213, 또는 SEQ ID NO:219에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR1; (ii) SEQ ID NO:190, SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:214, 또는 SEQ ID NO:220에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:215, 또는 SEQ ID NO:221에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR3을 포함하는 중쇄 가변(V_H) 도메인; 및 b) (i) SEQ ID NO:192, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:204, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:216, 또는 SEQ ID NO:222에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR1; (ii) SEQ ID NO:193, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:217, 또는 SEQ ID NO:223에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:194, SEQ ID NO:200, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:218, 또는 SEQ ID NO:224에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR3을 포함하는 경쇄 가변(V_L) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다. 또는, 결합 영역은 CDR에 의해 기술될 수 있고, 이는 주로 ABR과 중첩되고 SEQ ID NO: 225-242에 기술되어 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 결합 영역은 어느 하나의 SEQ ID NO: 34, 35, 41-56, 및 82 중 아미노산 269-499, 269-512, 269-513, 또는 280-510만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된다.

[0565] [539] 천연 CD38 리간드 또는 이의 유도체는 본 발명의 세포-표적화 분자의 결합 영역으로서 이용될 수 있다. 천연 CD38은 혈소판 내피 세포 접착성 분자 1(PECAM1) 또는 CD31로도 알려진 적어도 하나의 리간드인 CD38L, Ig 단백질을 결합하는 것으로 공지되어 있다(Cesano A et al., J Immunol 160: 1106-15 (1998); Deaglio S et al., J Immunol 160: 395-402 (1998)). CD38 또는 이의 유도체와 상호작용하는 CD31 또는 CD31의 일부는 CD38의 세포외 부분을 결합하는 세포-표적화 분자인 CD38-표적화를 구성하기 위해 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 융합될 수 있다.

[0566] [540] 앞서 기술된 어느 CD38 결합 분자는 CD38 결합 영역으로서 사용하기에 적합할 수 있거나 본 발명의 세포-표적화 분자의 용도로 하나 이상의 CD38 결합 영역을 생성하도록 변형될 수 있다.

[0567] **6. 인간 CD45를 표적으로 하는 세포-표적화 분자**

[0568] [541] PTPRC(단백질 티로신 인산가수분해효소, 수용체 유형, C) 및 백혈구 공통 항원(LCA)으로서도 당업계에서 인정되는, CD45는 예를 들어, 림프종, B-세포 만성 림프구성 백혈병(B-CLL), 털세포 백혈병, 및 급성 비림프구성 백혈병(AML) 세포와 같은, 많은 분화된 조혈 세포, 특히 악성, 혈구의 세포 표면에 발현되는 I형 막횡단, 단백질 티로신 인산가수분해효소이다. CD45라는 명칭은 여러 종으로부터의 관련 구조 및 폴리펩타이드 서열을 갖는 다수의 단백질을 의미할 수 있지만, 이 부분의 구조적 예시의 목적상, 용어 "CD45"는 정확한 서열이 동형 및 개개인에 따라 약간 다를 수 있는, 인간에게 존재하는 단백질 티로신 인산가수분해 효소 단백질을 의미한다. 인간과 관련하여, CD45는 주된 폴리펩타이드 서열인 UniProt Q6QIQ5 및, 예를 들어, NCBI 등록 NP_563578.2 또는 NP_002829.3으로 대표되는 단백질을 의미한다; 그러나, 상이한 동형 및 변종이 스플라이싱, 다형증 및/또는 돌연변이로 인해 존재할 수 있다(예를 들어 Motta-Mena L et al., J Biol Chem 286: 20043-53 (2011); Marme F et al., Breast Cancer Res Treat 132: 819-31 (2012); Pokoyski C et al., Genes Immun 16: 519-27 (2015) 참조). 숙련자는 참조된 서열과 다를지라도, 인간의 다른 CD45 단백질을 확인할 수 있을 것이다.

[0569] [542] 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 관련될 수 있는 다수의 CD45 결합 영역이 숙련자에게 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "CD45 결합 영역"은 CD45 분자의 세포외 부분을 예를 들어, 10^{-5} 내지 10^{-12}moles/liter의 CD45에 관한 해리 상수를 갖는 것과 같이, 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 분자 모이어티(예를 들어 단백질성 분자) 또는 제제를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, CD45 결합은 인간 CD45의 동형 또는 변종의 세포외 부분에 결합하는 능력을 의미한다.

[0570] [543] 본 발명의 특정 구체예에서, CD45 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다. 특정 구체예에서, 면역글로불린형의, CD45 결합 영역은 CD45의 세포외 부분을 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은, 면역글로불린, CD45 결합 영역으로부터 유도된다. 특정의 다른 구체예에서, 면역글로불린형의 CD45 결합 영역은 어느 면역글로불린 도메인으로부터라도 유도되지는 않지만 CD45의 세포외 부분에 높은 친화성 결합을 제공함으로써 면역글로불린, CD45 결합 영역처럼 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 선택적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역글로불린으로부터의 상보성 결정 영역 및/또는 항원 결합 영역을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된 이루어진 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함할 수 있다.

[0571] [544] 다수의 CD45 결합 영역이 본 발명의 구성요소로서 고려된다. 면역글로불린형의 CD45 결합 영역의 비-제한적인 예는 예를 들어, 항-CD45RB와 같은, CD45-결합 단일클론 항체 및 scFv를 포함한다(예를 들어 Luke P et al., Curr Mol Med 1: 533-43 (2001); Lin Y et al., Cancer Res 66: 3884-92 (2006) 참조).

[0572] [545] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 인간 CD45 및/또는 CD45+ 세포의 세포 표면에 특이적이고 고-친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 a) (i) SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:249, 또는 SEQ ID NO:255에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR1; (ii) SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:250, 또는 SEQ ID NO:256에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:251, 또는 SEQ ID NO:257에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR3을 포함하는 중쇄 가변(V_H) 도메인; 및 b) (i) SEQ ID NO:246, SEQ ID NO:252, 또는 SEQ ID NO:258에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR1; (ii) SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:253, 또는 SEQ ID NO:259에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:254, 또는 SEQ ID NO:260에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR3을 포함하는 경쇄 가변(V_L) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다.

[0573] [546] 앞서 기술된 어느 CD45 결합 분자는 CD45 결합 영역으로서 사용하기에 적합할 수 있거나 본 발명의 세포-표적화 분자의 용도로 하나 이상의 CD45 결합 영역을 생성하도록 변형될 수 있다.

[0574] **7. 인간 HER2를 표적으로 하는 세포-표적화 분자**

[0575] [547] 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-2로서도 당업계에서 인정되는 HER2는 세포막을 통해 세포증식 및 세포사멸의 세포내 조절기로 신호를 변환하는 세포 표면 수용체로서 기능하는 막횡단 단백질이다. HER2는 또한 당업계에서 *Neu*, erbB-2, p185, CD340, NGL, 및 HER2/neu로도 인식된다(Coussens L et al., Science 230: 1132-39 (1985); King C et al., Science 229: 974-6 (1985); Semba K et al., Proc Natl Acad Sci USA 82: 6497-501 (1985); Yamamoto T et al., Nature 319: 230-234 (1986); Kokai Y et al., Proc Natl Acad Sci USA 85:

5389-93 (1988); Disis M et al., Cancer Res 54: 16-20 (1994); Yoshino I et al., J Immunol 152: 2393-400 (1994) 예를 들어, GenBank Acc. Nos. X03363; M17730; NM_004448; SEG_HUMHER20 참조). HER2 라는 명칭은 여러 종으로부터의 관련 구조 및 폴리펩타이드 서열을 갖는 다수의 단백질을 의미할 수 있지만, 이 부분의 구조적 예시의 목적상, 용어 "HER2"는 정확한 서열이 동형 및 개개인에 따라 약간 다를 수 있는, 인간에게 존재하는 표피 성장 인자 수용체 단백질을 의미한다. 예를 들어, HER2는 대표적인 폴리펩타이드 서열인 UniProt P04626 및 NCBI 등록 NP_004439.2, NP_001005862.1, NP_001276865.1, NP_001276866.1, 및 NP_001276867.1로 대표되는 인간 단백질을 의미한다; 그러나, 상이한 동형 및 변종이 스플라이싱, 다형증 및/또는 돌연변이로 인해 존재할 수 있다(예를 들어 Siddig A et al., Ann N Y Acad Sci 1138: 84-94 (2008); Poole E et al., Int J Mol Epidemiol Genet 2: 300-15 (2011); WO 2000/020579 참조). 숙련자는 참조된 서열과 다를지라도, 인간의 다른 HER2 단백질을 확인할 수 있을 것이다.

[0576] [548] HER2는 많은 암세포, 특히 유방암 세포에 의해 과발현되고, 이의 과발현은 증가된 전이, 증가된 질병 재발, 및 나쁜 예후와 밀접하게 관련되어 있다(예를 들어 Slamon D et al., Science 235: 177-82 (1987) 참조).

[0577] [549] 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 관련될 수 있는 HER2 결합 영역이 숙련자에게 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "HER2 결합 영역"은 HER2 분자의 세포외 부분을 예를 들어, 10^{-5} 내지 10^{-12}moles/liter의 CD20에 관한 해리 상수를 갖는 것과 같이, 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 분자 모이어티(예를 들어 단백질성 분자) 또는 제제를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, HER2 결합은 인간 HER2의 동형 또는 변종의 세포외 부분에 결합하는 능력을 의미한다.

[0578] [550] 본 발명의 특정 구체예에서, HER2 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다. 특정 구체예에서, 면역글로불린형의, HER2 결합 영역은 HER2의 세포외 부분을 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은, 면역글로불린, HER2 결합 영역으로부터 유도된다. 특정의 다른 구체예에서, 면역글로불린형의, HER2 결합 영역은 어느 면역글로불린 도메인으로부터라도 유도되지 않지만 HER2의 세포외 부분에 높은 친화성 결합을 제공함으로써 면역글로불린, HER2 결합 영역처럼 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 선택적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역글로불린으로부터의 상보성 결정 영역 및/또는 항원 결합 영역만을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함할 수 있다.

[0579] [551] 본 발명의 구성요소로서 고려되는 다수의 HER2 결합 영역이 존재한다. 면역글로불린형의, HER2 결합 영역의 비-제한적인 예는 예를 들어, 항-ErbB2, 4D5, 2C4, 7F3, 7C2, mumAb 4D5, chmAb 4D5, (rhu)mAb 4D5, huMAb4D5-1, huMAb4D5-2, huMAb4D5-3, huMAb4D5-4, huMAb4D5-5, huMAb4D5-6, huMAb4D5-7, huMAb4D5-8, trastuzumab, 인간화된 520C9, 4D5Fc8, 무힌지(hingeless) rhu4D5, 돌연변이된 시스테인 잔기를 가진 비-당화(non-glycosylated) rhu4D5, 퍼투주맙(pertuzumab), 및 인간화된 2C4와 같은, HER2-결합 단일클론 항체 및 그의 유도체를 포함한다(Hudziak R et al., Mol Cell Biol 9: 1165-72 (1989); McKenzie S et al., Oncogene 4:543-8 (1989); Bacus S et al., Molecular Carcinogenesis 3: 350-62 (1990); Hancock M et al., Cancer Res 51: 4575-80 (1991); Maier L et al., Cancer Res 51: 5361-5369 (1991); Stancovski I et al., Proc Natl Acad Sci USA 88: 8691-5 (1991); Tagliabue E et al., Int J Cancer 47: 933-937 (1991); Bacus S et al., Cancer Res 52: 2580-9 (1992); Carter P et al., Proc Natl Acad Sci USA 89: 4285-89 (1992); Harwerth I et al. J Biol Chem 267: 15160-7 (1992); Kasprzyk P et al., Cancer Res 52: 2771-6 (1992); Lewis G et al., Cancer Immunol Immunother 37: 255-63 (1993); Xu F et al., Int J Cancer 53: 401-8 (1993); Arteaga C et al., Cancer Res 54: 3758-65 (1994); Shawver L et al., Cancer Res 54: 1367-73 (1994); Klapper L et al. Oncogene 14: 2099-109 (1997); WO 1993/21319; WO 1994/00136; WO 1997/00271; WO 1998/77797; US 5,772,997; US 5,783,186; US 5,821,337; US 5,840,525; US 6,949,245; 및 US 7,625,859).

[0580] [552] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 인간 HER2 및/또는 HER2+ 세포의 세포 표면에 특이적이고 고-친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 a) (i) SEQ ID NO:261, SEQ ID NO:268, 또는 SEQ ID NO:274에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR1; (ii) SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:269, 또는 SEQ ID NO:275에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:263, SEQ ID NO:267, SEQ ID NO:270, 또는 SEQ ID NO:276에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR3을 포함하는 중쇄 가변(V_H) 도메인; 및 b) (i) SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:271, 또는 SEQ ID NO:277에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR1; (ii) SEQ ID NO:265, SEQ ID NO:272, 또는 SEQ ID NO:278에 제시된 아미노산 서열 중 하나만

을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:266, SEQ ID NO:273, 또는 SEQ ID NO:279에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR3을 포함하는 경쇄 가변(V_L) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다. 또는, 결합 영역은 CDR에 의해 기술될 수 있고, 이는 주로 ABR과 중첩되고 SEQ ID NO: 283-303에 기술되어 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 다른 구체예에서, 결합 영역은 a) (i) SEQ ID NO:280에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR1; (ii) SEQ ID NO:281에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR2; 및 (iii) SEQ ID NO:282에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HABR3을 포함하는 중쇄 유일한 가변(V_HH) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 결합 영역은 어느 하나의 SEQ ID NO: 36, 66, 및 67 중 아미노산 269-520 또는 269-521을 포함하거나 이들을 포함하여 구성된다.

[0581] [553] 천연 CD38 리간드 또는 이의 유도체는 본 발명의 세포-표적화 분자에 대한 HER2 결합 영역으로서 이용될 수 있다. 천연 HER2는 에피레귤린 및 헤레귤린과 같은 표피 성장 인자와 같은 결합 리간드에서 ErbB 군의 다른 구성원과 헤테로다이머화하는(heterodimerize) 것으로 알려져 있다(Moasser M, Oncogene 26: 6469-87 (2007); Riese D, Cullum R, Semin Cell Dev Biol 28: 49-56 (2014); Sollome J et al., Cell Signal 26: 70-82 (2014)). ErbB 군의 구성원을 결합하는 ErbB 리간드는 EGF, TGF-α 엠피레귤린(amphiregulin), 베타셀룰린(betacellulin), HB-EGF, 에피레귤린(epiregulin), HER2-68 및 HER2-100, 헤레귤린(heregulins), 허스타틴(herstatin), NRG-2, NRG-3, 및 NRG-4를 포함한다(Justman Q et al., J Biol Chem 277: 20618-24 (2002); Jhabvala-Romero F., et al., Oncogene 22: 8178-86 (2003)). ErbB 리간드의 예시는 미국 특허 5,641,869 및 Marchionni M et al., Nature 362: 312-8 (1993)에 기술된 원형 헤레귤린과 같은, 헤레귤린(HRG)을 포함한다. 헤레귤린의 예시는 헤레귤린-α, 헤레귤린-β1, 헤레귤린-β2 및 헤레귤린-β3(Holmes W et al., Science 256: 1205-10 (1992); US 5,641,869); neu 차별화 요소(NDF)(Peles et al., Cell 69: 205-16 (1992)); 아세틸콜린 수용체-활성 유도(ARIA)(Falls D et al., Cell 72: 801-15 (1993)); 신경교의 성장 인자(GGFs)(Marchionni M et al., Nature 362: 312-8 (1993)); 감각 및 운동 뉴런 유래 인자(SMDF)(Ho W et al., J Biol Chem 270: 14523-32 (1995)); γ-헤레귤린(Schaefer G et al., Oncogene 15: 1385-94 (1997))을 포함한다.

[0582] [554] 본 발명에 따른 ErbB 리간드는 합성 ErbB 리간드일 수도 있다. 합성 리간드는 특정 ErbB 수용체에 특이적이거나, 특정 ErbB 수용체 복합체를 인식할 수 있다. 합성 리간드의 예시는 합성 헤레귤린/EGF 키메라 바이레귤린(Jones J et al., FEBS Lett, 447: 227-31 (1999)) 및 EGF-유사 도메인 단편 HRGβ1177-244이다. HER2 또는 그의 유도체와 상호 작용하는 ErbB 리간드 또는 ErbB 리간드의 일부는 HER2의 세포외 부분을 결합하는 세포-표적화 분자인 HER2-표적화를 구성하기 위해 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 융합될 수 있다.

[0583] [555] HER2의 세포외 부분을 결합하는 합성 펩타이드는 표적화를 위한 결합 영역으로서 이용될 수 있다. HER2에 결합할 수 있는 많은 펩타이드가 기술되어 있다(예를 들어 미국 특허 5,578,482; 5,856,110; 5,869,445; 5,985,553; 6,333,169; 6,987,088; 7,019,017; 7,282,365; 7,306,801; 7,435,797; 7,446,185; 7,449,480; 7,560,111; 7,674,460; 7,815,906, 7,879,325; 7,884,194; 7,993,650; 8,241,630; 8,349,585; 8,389,227; 8,501,909; 8,512,967; 8,652,474; 및 US 2011/0059090 참조).

[0584] [556] 본 발명의 특정 구체예에서, HER2의 세포외 부분을 결합하는 저분자가 표적화를 위한 결합 영역으로서 이용될 수 있다. 티로신 키나아제 저해제, AZD8931, 라파티닙, 네라티닙(HKI-272), 다코미티닙(PF-00299804), 아바티닙(BIBW 2992)과 같이 HER2에 결합할 수 있는 많은 저분자가 기재되어 있다(Barlaam B et al., ACS Med Chem Lett 4: 742-6 (2013); Yu H, Riley G, J Natl Compr Canc Netw 11: 161-9 (2013); Roskoski R, Pharmacol Res 87C: 42-59 (2014)). HER2의 세포외 부분에 결합하는 다른 저분자는 제피티닙, 에를로티닙, AEE788, AG1478, AG1571(SU-5271), AP26113, CO-1086, XL647, 반데타닙, 및 BMS-690514와 같은 공지된 EGFR 결합제를 유도체화시킴으로써, 당업자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 확인될 수 있다((Kurokawa H, Arteaga C, Clin Cancer Res 7: 4436s-4442s (2001); Yigitbasi O et al., Cancer Res 64: 7977-84 (2004); Yu H, Riley G, J Natl Compr Canc Netw 11: 161-9 (2013); Roskoski R, Pharmacol Res 87C: 42-59 (2014)).

[0585] [557] 앞서 기술된 어느 HER2 결합 분자라도 HER2 결합 영역으로서 사용하기에 적합할 수 있거나 본 발명의 세포-표적화 분자의 용도로 하나 이상의 HER2 결합 영역을 생성하도록 변형될 수 있다.

[0586] **8. 인간 PD-L1을 표적으로 하는 세포-표적화 분자**

[0587] [558] PDL1, 프로그래밍된 세포 사멸 1 리간드 1, PDCD1 리간드 1, PDCD1L1, PDCD1LG1, B7 동족체(homolog)

1(B7-H1), 및 CD274로도 당업계에서 인식되는 PD-L1은 T- 및 B-세포의 프로그래밍된 세포 사멸-1 수용체(Dong H et al., Nat Med 5: 1365-9 (1999); Freeman G et al., J Exp Med 192: 1027-34 (2000); Latchman Y et al., Nat Immunol 2: 261-8 (2001)) 및 T-세포에서 발견되는 B7-1 수용체 및 CD80 수용체(Butte M et al., Immunity 27: 111-22 (2007); Park J et al., Blood 116: 1291-8 (2010))에 대한 리간드이다. PD-L1이라는 명칭은 여러 종으로부터의 관련 구조 및 폴리펩타이드 서열을 갖는 다수의 단백질을 의미할 수 있지만, 이 부분의 구조적 예시의 목적상, 용어 "PD-L1"은 정확한 서열이 동형 및 개개인에 따라 약간 다를 수 있는, 인간에게 존재하는 PD-1 리간드를 의미한다. 인간과 관련하여, PD-L1은 대표적인 폴리펩타이드 서열인 UniProt Q9NZQ7 또는 Q9EP73 및 NCBI 등록 AAI13735.1로 대표되는 단백질을 의미한다; 그러나, 상이한 동형 및 변종이 스플라이싱, 다형증 및/또는 돌연변이로 인해 존재할 수 있다(예를 들어 Abelson A et al., Genes Immun 8: 69-74 (2007); Wang S et al., J Clin Immunol 27: 563-7 (2007); Hayashi M et al., Eur J Endocrinol 158: 817-22 (2008); Mitchell A et al., J Clin Endocrinol Metab 94: 5139-45 (2009); Yang Q et al., Clin Exp Rheumatol 29: 13-8 (2011); Ma Y et al., Int J Clin Exp Med 15: 16585-91 (2015) 참조). 숙련자는 참조된 서열과 다를지라도, 인간의 다른 PD-L1 단백질을 확인할 수 있을 것이다.

[0588] [559] PD-L1은 정상적인 조건 하에서 대부분의 건강한 조직에서 부재한다; 그러나 PD-L1 발현은 대부분의 응집된 포유류 세포를 인터페론(들)에 노출시키는 것으로 유도될 수 있다(예를 들어, Dong H et al., Nat Med 8: 793-800 (2002), Chen L, Nat Rev Immunol 4: 336-47 (2004); Hirano F et al., Cancer Res 65: 1089-96 (2005); Zou W, Chen L, Nat Rev Immunol 8: 467-7 (2008); Flies D et al., Yale J Biol Med 84: 409-21 (2011); Chen J et al., Immunobiology 217: 385-93 (2012), Spranger S et al. Sci Transl Med 5: 200ra116 (2013) 참조). 특정 악성종양에서, 종양의 미세환경에서의 PD-L1 상향조절은 종양 세포에 대한 면역 반응의 과다-억제로 이어질 수 있고, 이는 숙주의 면역계에 대한 종양 세포의 적응성의 면역의 내성에 PD-L1이 관여한다는 통념에 부합한다(예를 들어, Zou W, Chen L, Nat Rev Immunol 8: 467-7 (2008); Zheng P, Zho Z, Biomark Cancer 7: 15-8 (2015) 참조).

[0589] [560] PD-L1은 PD-L1이 특정 종양 세포 및 종양-침윤 림프구에 의해 강하게 발현되기 때문에 치료의 매력적인 표적이 되는 반면 건강한, 인간 조직 및 세포는 세포 표면에서 PD-L1의 높은 수준을 거의 발현하지 않는다(예를 들어 Dong H et al., Nat Med 8: 793-800 (2002); Chen L, Nat Rev Immunol 4: 336-47 (2004); Hirano F et al., Cancer Res 65: 1089-96 (2005); Chen L, Han X, J Clin Invest 125: 3384-91 (2015) 참조). 인간에서, 종양 세포에 의한 세포-표면 PD-L1의 발현은 예를 들어 암종, 신경교종, B-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 혈관면역모구 T-세포 림프종(AITL), 방광암, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 상피 악성종양, 구강 편평상피 세포 암종, 식도 편평상피 세포 암종(ESCC), 폐암, 비-호지킨 림프종(NHL), 췌장암, 신세포암(RCC), 소림프구 림프종(SLL), 두경부 편평상피 세포 암종(SCCHN), 및 바이러스-관련 악성종양과 관련된 세포 및 조직을 포함하는, 면역조직화학에 의해 평가된 다수의 원발성 종양 생체검사 및 종양-세포 배양 세포에서 관찰되었다(예를 들어, Brown J et al., Immunol 170: 1257-66 (2003); Strome S et al., Cancer Res 63: 6501-5 (2003); Wintterle et al., Cancer Res 63: 7462-7 (2003); Thompson R et al., Cancer Res 66: 3381-5 (2006); Nomi T et al., Clin Cancer Res 13: 2151-7 (2007); Thompson et al., Clin Cancer Res 13: 1757-61 (2007); Andorsky D et al., Clin Cancer Res 17: 4232-44 (2011); Chen B et al., Clin Cancer Res 19: 3462-73 (2013); Chen M et al., Oncotarget 7: 7913-24 (2016); Wu C et al., Sci Rep 6: 19740 (2016) 참조).

[0590] [561] 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 관련될 수 있는 다수의 PD-L1 결합 영역이 숙련자에게 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "PD-L1 결합 영역"은 PD-L1 분자의 세포외 부분을 예를 들어, 10^{-5} 내지 10^{-12}moles/liter의 PD-L1에 관한 해리 상수를 갖는 것과 같이, 높은 친화성으로 특이적으로 결합할 수 있는 분자 모이어티(예를 들어 단백질성 분자) 또는 제제를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, PD-L1 결합은 인간 PD-L1의 동형 또는 변종의 세포외 부분에 결합하는 능력을 의미한다.

[0591] [562] 본 발명의 특정 구체예에서, PD-L1 결합 영역은 면역글로불린형 결합 영역이다. 특정 구체예에서, 면역글로불린형의, PD-L1 결합 영역은 PD-L1의 세포외 부분을 결합할 수 있는 항체 파라토프와 같은, 면역글로불린, PD-L1 결합 영역으로부터 유도된다. 특정의 다른 구체예에서, 면역글로불린형의, PD-L1 결합 영역은 어느 면역글로불린 도메인으로부터라도 유도되지 않지만 PD-L1의 세포외 부분에 높은 친화성 결합을 제공함으로써 면역글로불린, PD-L1 결합 영역처럼 기능하는 조작된 폴리펩타이드를 포함한다. 이 조작된 폴리펩타이드는 선택적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역글로불린으로부터의 상보성 결정 영역 및/또는 항원 결합 영역을 포함하거나

이들을 포함하여 구성된 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함할 수 있다.

[0592] [563] 다수의 PD-L1 결합 영역이 본 발명의 구성요소로서 고려된다. 면역글로불린형의 PD-L1 결합 영역의 비-제한적인 예시는 다수의 항체를 포함하고 세포 표면에 존재하는 PD-L1의 세포외 부분을 결합하는 것으로 이미 알려진 도메인은 MDX-1105, MOM-18534-S(P), 및 다양한 scFv를 포함한다(예를 들어, Latchman Y et al., Nat Immunol 2: 261-8 (2001); Xerri L et al., Human Pathol 39: 1050-8 (2008); Chen B et al., Clin Cancer Res 19: 3462-73 (2013); Drees J et al., Protein Expr Purif 94: 60-6 (2014); WO 2007/005874; WO 2010/036959; WO 2013/019906; US 7,943,743; US 8,552,154; US 9,102,727; US 9,273,135, 및 미국 특허 출원 US20110271358 및 US20160075782 참조).

[0593] [564] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 인간 PD-L1 및/또는 PD-L1+ 세포의 세포 표면에 특이적이고 고-친화성 결합을 위해 선택된 면역글로불린형 폴리펩타이드를 포함하는 결합 영역을 포함한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 a) (i) SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:322, 또는 SEQ ID NO:328에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HCDR1; (ii) S SEQ ID NO:305, SEQ ID NO:311, SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:323, 또는 SEQ ID NO:329에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HCDR2; 및 (iii) SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:312, SEQ ID NO:318, SEQ ID NO:324, 또는 SEQ ID NO:330에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변(V_H) 도메인; 및 b) (i) SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:319, SEQ ID NO:325, 또는 SEQ ID NO:331에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LCDR1; (ii) SEQ ID NO:308, SEQ ID NO:314, SEQ ID NO:320, SEQ ID NO:326, 또는 SEQ ID NO:332에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LCDR2; 및 (iii) SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:315, SEQ ID NO:321, SEQ ID NO:327, 또는 SEQ ID NO:333에 제시된 아미노산 서열 중 하나만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LABR3를 포함하는 경쇄 가변(V_L) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 결합 영역은 어느 하나의 SEQ ID NO: 37-39, 68-79, 및 81 중 아미노산 269-498 또는 269-499를 포함하거나 이들을 포함하여 구성된다.

[0594] [565] 앞서 기술된 어느 PD-L1 결합 분자라도 PD-L1 결합 영역으로서 사용하기에 적합할 수 있거나 본 발명의 세포-표적화 분자의 용도로 하나 이상의 PD-L1 결합 영역을 생성하도록 변형될 수 있다.

[0595] 기타 구조적 변형

[0596] [566] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 사전에 예를 들어, WO 2005/092917, WO 2007/033497, US2009/0156417, JP4339511, EP1727827, DE602004027168, EP1945660, JP4934761, EP2228383, US2013/0196928, WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/138435, WO 2015/138452, WO 2015/113005, WO 2015/113007, WO 2015/191764, US 20150259428, 62/168,758, 62/168,759,62/168,760,62/168,761,62/168,762,62/168,763, 및 PCT/US2016/016580에 기술되어 있다.

[0597] [567] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 결합 영역은 (a) SEQ ID NO:334에 제시된 아미노산 서열만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HCDR1, HCDR2에 제시된 아미노산 서열만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HCDR2, 및 SEQ ID NO:336에 제시된 아미노산 서열만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변(V_H) 도메인; 및 (b) SEQ ID NO:337에 제시된 아미노산 서열만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LCDR1, SEQ ID NO:338에 제시된 아미노산 서열만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LCDR2, 및 SEQ ID NO:339에 제시된 아미노산 서열만을 포함하거나 이를 포함하여 구성되는 LCDR3를 포함하는 경쇄 가변(V_L) 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드(들)를 포함한다.

[0598] [568] 표적 생체분자의 어느 세포외 부분에라도 기능적 결합 부위를 함유하는 본 발명의 세포-표적화 분자의 단편, 변종, 및/또는 유도체를 사용하는 것은 본 발명의 범위 내에 있고, 더 바람직하게는 표적 생체분자를 고친화성(예를 들어 K_D로 나타냄)으로 결합시킬 수 있다. 예를 들어, 10^{-5} 내지 10^{-12}moles/liter, 바람직하게는 200nM 미만의 해리 상수(K_D)를 갖는 표적 생체분자의 세포외 부분을 결합하는 어느 결합 영역이라도 본 발명의 세포-표적화 분자 및 본 발명의 방법을 제조하는데에 사용하기 위해 대체될 수 있다.

[0599] [569] 숙련자는 예를 들어, 하나 이상의 1) 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을 감소시키는 내인성 에피토프 파괴, 2) 단백질분해성 절단을 감소시키는 퓨린-절단 모티프 파괴, 및/또는 3) 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을

감소시키거나 세포 표면상에 제시하기 위해 MHC I 분자에 전달될 수 있는 포매되거나 삽입된 에피토프와 함께, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 전체 구조 및 기능을 유지시킴으로써, 그들의 생물학적 활성을 감소시키지 않고, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포 표적화 분자, 및 이전의 어느 것이라도 코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 변형될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 일부 변형은 발현을 촉진하고, 정제를 촉진하며, 약동학적 특성을 향상시키고, 그리고/또는 면역원성을 향상시킬 수 있다. 이러한 변형은 숙련자에게 잘 알려져 있고, 예를 들어, 개시 부위를 제공하기 위해 아미노-말단에 추가된 메티오닌, 편리하게 위치한 제한 부위 또는 종결 코돈을 생성하기 위해 어느 하나의 말단에 위치하는 추가 아미노산, 및 편리한 검출 및/또는 정제를 제공하기 위해 어느 하나의 말단에 융합된 생화학적 친화성 태그를 포함한다. 비-척삭(non-chordate) 시스템(예를 들어 원핵 세포)을 사용하여 생산된 폴리펩타이드의 면역원성을 향상시키기 위한 일반적인 변형은 폴리펩타이드 생산 후, 예를 들어, N-포르밀메티오닌(fMet)의 존재가 척삭동물에서 바람직하지 않은 면역 반응을 유도할 수 있기 때문에, 예를 들어 박테리아 숙주 시스템과 같은, 생산 중에 포르밀화(formylated)될 수 있는 시작(starting) 메티오닌 잔기를 제거하는 것이다.

[0600] [570] 또한 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 에피토프 태그 또는 그 외 모이어티에 대한 서열과 같은, 본 발명의 세포-표적화 분자의 단백질성 구성요소의 아미노 및/또는 카르복시 말단에 추가의 아미노산 잔기를 포함시키는 것이 고려된다. 추가 아미노산 잔기는 예를 들어, 클로닝 촉진, 발현 촉진, 번역 후 변형, 합성 촉진, 정제, 검출 촉진, 및 투여를 포함하는 다양한 목적으로 사용될 수 있다. 에피토프 태그 및 모이어티의 비-제한적인 예시는 키틴 결합 단백질 도메인, 엔테로펩티다아제 절단 부위, 인자 Xa 절단 부위, FIAsH 태그, FLAG 태그, 녹색 형광 단백질(GFP), 글루타티온-S-전이효소 모이어티, HA 태그, 말토오스 결합 단백질 도메인, myc 태그, 폴리히스티딘 태그, ReAsH 태그, strep-태그, strep-태그 II, TEV 프로테아제 부위, 티오레독신 도메인, 트롬빈 절단 부위, 및 V5 에피토프 태그이다.

[0601] [571] 본 발명의 상기의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 서열은 모든 필수 구조적 특징이 여전히 존재하고 그리고 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가, 단독으로 또는 세포-표적화 분자의 구성요소로서 어느 필수 기능(들)이라도 보일 수 있는 한, 폴리펩타이드 영역(들)으로 도입된 하나 이상의 보존성 아미노산 치환에 따라 다르다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "보존성 치환"은 하나 이상의 아미노산이 생물학적으로 유사한 또 다른 아미노산 잔기로 대체됨을 나타낸다. 예시는 예를 들어 소형 아미노산, 산성 아미노산, 극성 아미노산, 염기성 아미노산, 소수성 아미노산, 및 방향족 아미노산(예를 들어, 표 C 참조)의 유사한 특성을 갖는 아미노산 잔기의 치환을 포함한다. 내인성, 포유류 펩타이드 및 단백질에 통상적으로 존재하지 않는 잔기를 갖는 보존성 치환의 예시는 아르기닌 또는 리신 잔기를, 예를 들어, 오르니틴, 카나바닌, 아미노에틸시스테인, 또는 다른 염기성 아미노산으로 보존성 치환하는 것이다. 예를 들어, Bowie J et al., Science 247: 1306-10 (1990)을 참조하면, 펩타이드 및 단백질에서의 표현형적으로 잠재적인(phenotypically silent) 치환에 관한 추가 정보를 얻을 수 있다.

[0602] [표 C]

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
A	D	H	C	F	N	A	C	F	A	C	A	A	D
G	E	K	I	W	Q	G	M	H	C	D	C	C	E
P	Q	R	L	Y	S	I	P	W	F	E	D	D	G
S	N		M		T	L		Y	G	H	G	E	K
T			V			V			H	K	N	G	P
									I	N	P	H	Q
									L	Q	S	K	R
									M	R	T	N	S
									R	S	V	Q	T
									T	T		R	
									V			S	
									W			P	
									Y			T	

[0603]

[0604] 표 C. 보존성 아미노산 치환의 예시

[0605] [572] 표 C의 보존성 치환 체계에서, 아미노산의 대표적인 보존성 치환은 물리화학적 특성-I: 중성, 친수성; II: 산성 및 아미드; III: 염기성; IV: 소수성; V: 방향족, 부피가 큰(bulky) 아미노산, VI 친수성 비전하성, VII 지방족 비전하성, VIII 비-극성 비전하성, IX 사이클로알케닐-연관, X 소수성, XI 극성, XII 소형, XIII 회전-허용(turn-permitting), 및 XIV 유연성(flexible)에 의해 그룹화된다. 예를 들어, 보존성 아미노산 치환은 다음을 포함한다: 1) S는 C로 치환될 수 있고; 2) M 또는 L은 F로 치환될 수 있고; 3) Y는 M으로 치환될 수 있고; 4) Q 또는 E는 K로 치환될 수 있고; 5) N 또는 Q는 H로 치환될 수 있고; 그리고 6) H는 N으로 치환될 수 있다.

[0606] [573] 추가적인 보존성 아미노산 치환은 다음을 포함한다: 1) S는 C로 치환될 수 있고; 2) M 또는 L은 F로 치환될 수 있고; 3) Y는 M으로 치환될 수 있고; 4) Q 또는 E는 K로 치환될 수 있고; 5) N 또는 Q는 H로 치환될 수 있고; 6) H는 N으로 치환될 수 있다.

[0607] [574] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 (1) 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 적어도 하나의 아미노산이 실시예(예를 들어 표 1-7 및/또는 12 참조)에 제공된 내인성, B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서 파괴된 것을 포함하며, 상기 파괴된 아미노산은 포매된 또는 삽입된 에피토프와 중첩되지 않고; (2) 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하고; 또는 (3) 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하고, 그리고 실시예(예를 들어 표 1-7 및/또는 12 참조)에 제공된 내인성, B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서 적어도 하나의 아미노산이 파괴된 것을 포함하며, 상기 파괴된 아미노산은 파괴된 퓨린-절단 모티프와 중첩되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드 서열과 비교하여 최대, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환을 갖는, 본 명세서에 기재된 본 발명의 폴리펩타이드 영역의 기능적 단편 또는 변종을 포함할 수 있다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 변종은 변경된 세포독성, 변경된 세포분열억제 효과, 변경된 면역원성, 및/또는 변경된 혈청 반감기와 같은, 원하는 특성을 달성하기 위하여, 결합 영역 또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역과 같은, 하나 이상의 아미노산 잔기를 변경하거나 하나 이상의 아미노산 잔기를 결실 또는 삽하는 것으로 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드를 변화시킨 결과로서 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 신호 서열이 있거나 없는 것일 수 있다.

[0608] [575] 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛 또는 그 단편과의 전체 서열 동일성, 예를 들어, SLT-1A(SEQ ID NO:1), StxA(SEQ ID NO:2), 및/또는 SLT-2A(SEQ ID NO:3)와 같은, 시가 독소 A 서브유닛과 적어도 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 그를 포함하여 구성되고, 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 (1) 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 적어도 하나의 아미노산을 포함하고 그리고 적어도 하나의 아미노산은 실시예(예를 들어 표 1-7 및/또는 12)에 제공된 내인성, B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서 파괴되며, 상기 파괴된 아미노산은 포매되거나 삽입된 에피토프와 중첩되지 않고; (2) 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서 적어도 하나의 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프 및 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하고; 또는 (3) 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하고 그리고 실시예(예를 들어 표 1-7 및/또는 12 참조)에 제공된 내인성, B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서 파괴된 적어도 하나의 아미노산을 포함하며, 상기 파괴된 아미노산은 파괴된 퓨린-절단 모티프와 중첩되지 않는다.

[0609] [576] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 효소 활성을 증가시키기 위해 하나 이상의 아미노산 잔기가 돌연변이, 삽입, 또는 결실될 수 있다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정 구체예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 촉매 및/또는 세포독성 활성을 감소시키거나 제거하기 위해 하나 이상의 아미노산 잔기가 돌연변이되거나 결실될 수 있다. 예를 들어, 시가 독소군의 구성원의 A 서브유닛의 촉매 및/또는 세포독성 활성은 돌연변이 또는 절단에 의해 감소되거나 제거될 수 있다.

[0610] [577] 시가 독소군의 구성원의 A 서브유닛의 세포독성은 돌연변이 및/또는 절단에 의해 변형, 감소, 또는 제거될 수 있다. 티로신-77, 글루탐산-167, 아르기닌-170, 티로신-114, 및 트립토판-203으로 명명된 위치는 Stx, Stx1, 및 Stx2의 촉매 활성에 중요한 것으로 나타났다(Hovde C et al., Proc Natl Acad Sci USA 85: 2568-72 (1988); Deresiewicz R et al., Biochemistry 31: 3272-80 (1992); Deresiewicz R et al., Mol Gen Genet 241: 467-73 (1993); Ohmura M et al., Microb Pathog 15: 169-76 (1993); Cao C et al., Microbiol Immunol

38: 441-7 (1994); Suhan M, Hovde C, Infect Immun 66: 5252-9 (1998)). 글루탐산-167 및 아르기닌-170의 돌연변이는 무세포(cell-free) 리보솜 비활성화 분석에서 Slt-1 A1의 효소 활성을 제거하였다(LaPointe P et al., J Biol Chem 280: 23310-18 (2005)). 소포체에서 Slt-1 A1의 신규(*de novo*) 발현을 사용하는 다른 접근법에서, 글루탐산-167 및 아르기닌-170 모두를 돌연변이시키는 것은 그 발현 수준에서 Slt-1 A1 단편 세포독성을 제거하였다(LaPointe P et al., J Biol Chem 280: 23310-18 (2005)). 절단 분석(truncation analysis)은 잔기 75 내지 268로부터 StxA 단편이 체외에서 현저한 효소 활성을 여전히 보유한다는 것을 입증하였다(Haddad J et al., J Bacteriol 175: 4970-8 (1993)). 잔기 1-239를 함유하는 Slt-I A1의 절단된 단편은 체외에서 현저한 효소 활성 및 시토졸에서의 신규 발현에 의한 세포독성을 나타내었다(LaPointe P et al., J Biol Chem 280: 23310-18 (2005)). 소포체의 잔기 1-239에 절단된 Slt-I A1 단편의 발현은 시토졸로 역전위(retrotranslocate)되지 못하기 때문에 세포독성이 없었다(LaPointe P et al., J Biol Chem 280: 23310-18 (2005)).

[0611] [578] 시가 독소 A 서브유닛의 효소 활성 및/또는 세포독성에 대한 가장 중요한 잔기는 무엇보다도 아스파라긴-75, 티로신-77, 티로신-114, 글루탐산-167, 아르기닌-170, 아르기닌-176, 및 트립토판-203과 같은 잔기-위치로 맵핑되었다(mapped)(Di R et al., Toxicon 57: 525-39 (2011)). 특히, 글루탐산-E167에서-라이신과 아르기닌-176에서-라이신 돌연변이를 함유하는 Stx2A의 이중-돌연변이 구조는 완전히 비활성화되었다; 반면, Stx1 및 Stx2의 많은 단일 돌연변이는 세포독성을 10배 감소시켰다. 또한, Stx1A를 1-239 또는 1-240으로 절단하면 세포독성이 감소되고, 유사하게, Stx2A가 보존된 소수성 잔기로 절단됨으로써 세포독성이 감소되었다. 시가 독소 A 서브유닛에서 진핵생물 리보솜 및/또는 진핵세포 리보솜 억제를 결합하기 위한 가장 중요한 잔기는 무엇보다도 아르기닌-172, 아르기닌-176, 아르기닌-179, 아르기닌-188, 티로신-189, 발린-191, 및 류신-233과 같은 잔기-위치로 맵핑되었다(McCluskey A et al., PLoS One 7: e31191 (2012)). 그러나, 특정 변형은 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 의해 보일 수 있는 시가 독소의 기능적 활성을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 글루탐산에 대한 Stx1A의 잔기-위치 알라닌-231의 돌연변이는 체외에서 Stx1A의 효소 활성을 증가시켰다(Suhan M, Hovde C, Infect Immun 66: 5252-9 (1998)).

[0612] [579] SLT-1A(SEQ ID NO:1) 또는 StxA(SEQ ID NO:2)로부터 유도된 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정 구체예에서, 돌연변이된 하나 이상의 아미노산 잔기는 위치 75의 아스파라긴, 위치 77의 티로신, 위치 114의 티로신, 위치 167의 글루탐산, 위치 170의 아르기닌, 위치 176의 아르기닌, 및/또는 위치 203의 트립토판의 치환을 포함한다. 이러한 치환의 예시는 위치 75의 아스파라긴을 알라닌으로, 위치 77의 티로신을 세린으로, 위치 114의 티로신을 세린으로의 치환, 위치 167의 글루탐산를 글루탐산로의 치환, 위치 170의 아르기닌을 알라닌으로의 치환, 위치 176의 아르기닌을 리신으로의 치환, 위치 203의 트립토판을 알라닌으로의 치환, 및/또는 글루탐산에 의한 231의 알라닌의 치환과 같은, 선행 기술에 근거하여 숙련자에게 공지되어 있다. 시가 독소 효소 활성 및/또는 세포독성을 증가 또는 감소시키는 기타 돌연변이는 본 발명의 범위 내에 있고 본 명세서에 개시된 널리 공지된 기술 및 분석법을 사용하여 확인될 수 있다.

[0613] [580] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 선택적으로 하나 이상의 추가적인 제제에 결합될 수 있고, 이는 본 명세서에서 기술된 제제들을 포함하여, 당업계에 공지된 치료제, 진단제, 및/또는 그 외 추가적인 외인성 물질을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자는 예를 들어, 탈면역화를 제공하고, 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서 확장된 루프 및/또는 퓨린-절단 모티프를 차폐함으로써 퓨린-절단을 파괴하고, 약동학 특성을 향상시키고, 그리고/또는 면역원성을 향상시키기 위한 것과 같이, 페길화되거나(PEGylated) 알부민화(albuminated)된다(예를 들어, Wang Q et al., Cancer Res 53: 4588-94 (1993); Tsutsumi Y et al., Proc Natl Acad Sci USA 97: 8548-53 (2000); Buse J, El-Aneed A, Nanomed 5: 1237-60 (2010); Lim S et al., J Control Release 207-93 (2015) 참조).

[0614] <u>V. 본 발명의 세포-표적화 분자의 일반적인 기능</u>

[0615] [581] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 세포-표적화 결합 영역의 기능적 결합은 선택적으로 특정 세포 유형을 사멸시키거나, 성장을 억제하거나, 외인성 물질을 전달하고, 그리고/또는 검출하는 세포-표적화 분자의 생성을 가능하게 한다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특성은 종래의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 비교하여 척삭동물의 향상된 치료 범위를 갖는 세포-표적화 분자의 생성을 가능하게 한다.

[0616] [582] 본 발명의 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 척삭동물에 투여 후, 다음 중 하나 이상을 제공한다: 1) 표적화된 세포, 예를 들어, 낮은 투여량으로 감염된 또는 악성 세포를 강력하게 선택적으로(selective) 사멸, 2) 세포-표적 분자가 세포외 공간에 존재하는 동안 세포-표적화 결합 영역과 시가 독소 작동

체 폴리펩타이드 영역 사이의 결합 안정성, 3) 표적을 벗어난 세포 사멸 및/또는 원치않는 조직 손상의 낮은 수준, 및 4) 예를 들어, CD8+ T-세포의 동원 및 조직 유전자 자리에서의 국소 방출과 같은, 바람직한, T-세포 매개, 면역 반응을 일으키기 위해 표적 세포에 의한 제시를 위한 이종 CD8+ T-세포 에피토프의 세포-표적화된 전달.

[0617] [583] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 예를 들어, 세포-사멸; 세포 성장 억제; 세포내, 화물 전달; 생물학적 정보 수집; 면역 반응 자극, 및/또는 건강 상태의 개선을 포함하는 다양한 분야에서 유용하다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는, 예를 들어 리간드-독소 융합체, 면역독소, 및/또는 면역-접합체와 같은, 다양한 치료 및/또는 진단 분자의 구성요소로서 유용하다. 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어, 세포-표적화, 세포 독성, 치료적 분자와 같은, 치료적 및/또는 진단 분자로서; 예를 들어 암, 면역 장애, 및 미생물 감염을 포함하는 다양한 질병의 진단 또는 치료를 위한 특정 세포 유형의 체내 표적화를 포함하는 분야에서 유용하다.

[0618] [584] 본 발명의 구체예에 따라, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자는 하기 특성 또는 기능 중 하나 이상을 가지거나 제공할 수 있다: (1) 탈면역화, (2) 프로테아제-절단 저항성, (3) 특정 농도에서 강력한 세포독성, (4) 추가적인 외인성 물질(예를 들어 이종 T-세포 에피토프)로 구성된 화물의 세포 내 전달, (5) 선택적 세포독성, (6) 특정 복용량 또는 투여량에서 다세포 생물에서의 낮은 표적을 벗어난(off-target) 독성, (7) 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 이종 T-세포 에피토프의 전달, 및/또는 (8) CD8+ T-세포 면역 반응(들)의 자극. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 분자가 본 명세서에 기술된 특성 또는 기능 중 둘 이상을 갖기 때문에 다기능적이다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정의 또 다른 구체예는 앞서 기술된 단일 분자의 모든 특성 및 기능성을 제공한다.

[0619] [585] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(들)와 세포-표적화 결합 영역(들)의 연관(associating), 커플링(coupling), 및/또는 연결(linking)은 특정 복용량 또는 포유동물과 같은 다세포 생물에 대한 투여량으로 투여한 후 덜한 역효과를 일으킬 수 있는 시가 독소 기능(들)을 갖는 세포-표적화 분자의 조작을 가능하게 한다. 역효과의 비-제한적인 예시는 표적을 벗어난 독성, 표적화되지 않은 세포독성, 및/또는 원치않는 면역 반응을 포함한다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 특정 구체예는, 세포-표적화 분자 전달 CD8+ T-세포 에피토프의 세포-표면 제시를 통하는 것과 같은, 바람직한 면역 반응의 표적화된 자극과 같은 기능적 특성 인해, 척삭동물에 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자를 투여하는 것을 포함하는 용도에 특히 유용하다.

[0620] [586] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 특정 세포 유형의 세포 표면과 결합된 세포외 표적 생체분자를 결합하고, 그 세포들에 진입할 수 있다. 표적화된 세포 유형 내로 일단 내재화되면, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 효소적으로 활성인, 세포독성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 단편을 표적 세포의 시토졸로 보내어 결국 세포를 사멸시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 세포-표적화 분자의 무독성 또는 감소된-독성 변종을 사용하여 에피토프, 펩타이드, 단백질, 폴리뉴클레오타이드, 및 검출 촉진제와 같은 추가적인 외인성 물질을 표적 세포 내로 전달할 수 있다. 이 시스템은 몇 개의 다양한 결합 영역이든지 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드로 여러 가지의, 다양한 세포 유형을 표적화하는데에 사용될 수 있다는 점에서 모듈식(modular)이다.

[0621] A. 척삭동물에 투여하는 것을 포함하는 적용을 위한 탈면역화

[0622] [587] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 탈면역화는, 돌연변이 및/또는 절단을 통하여 또는 공유-결합된 화학 구조의 접합을 통하는 것을 포함하여, 시가 독소 A 서브유닛 또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 하나 이상의, 내인성, B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역의 파괴를 조작하는 것으로 달성된다. B-세포 에피토프는 성숙 CD4+ T-세포의 에피토프와 종종 일치하거나 중첩되기 때문에, 내인성, B-세포 에피토프 영역의 파괴는 종종 내인성, CD4+ T-세포 에피토프를 동시에 방해하거나 그 역으로도 한다.

[0623] [588] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 하나 이상의 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프에 대하여 탈면역되고, 이는 이러한 분자들이 동일한 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 또는 에피토프 영역에 대한 동일한 파괴가 없고 그리고/또는 동일한 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프(들) 또는 에피토프 영역(들)에 대한 어느 파괴도 없는 종래의, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자와 비교하여 감소된 항원성 및/또는 면역원성 잠재력을 보이는 것을 의미한다. 특정의 또 다른 구체예는 탈면역된 특성을 제공하는 다수의 돌연변이의 존재에도 불구하고 시가 독소 A 서브유닛 촉매 도메인 의존 세포독성의 야생형 수준까지는 아니더라도 강력한 세포독성을 보인다. 본 발명의 탈면역된, 시가 독소 작동체 폴리

펩타이드 및 세포-표적화 분자는 투여된 분자에 의해 야기되는 바람직하지 않은 면역 반응을 일으킬 감소된 가능성 때문에, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자를 예를 들어, 포유류, 양서류, 새, 어류, 파충류, 또는 상어와 같은, 척삭동물에 비경구 투여하는 것을 포함하는 용도에 유용하다.

[0624] [589] 다양한 척삭동물 종(species)에 투여되는 경우 본 발명의 다양한 탈면역된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 그들의 항원성 프로필이 다를 수 있지만, 본 발명의 모든 탈면역된 폴리펩타이드는 적어도 하나의 정량적 분석에 의해 측정된 적어도 하나의 유기체에서 감소된 항원성 및/또는 면역원성을 보인다. 특히, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는, 예를 들어, 상기 분자가 대조 분자(예를 들어 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 관련 세포-표적화 분자)와 비교하여 포유동물에 투여되었을 때 적은 양 및/또는 빈도의 "항-세포-표적화 분자" 항체를 야기하는 것과 같이, 포유류 수용자(mammalian recipient)에 대해 탈면역된다. 그에 더하여, 복수의, 내인성, 에피토프 영역의 파괴를 갖는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 그러한 폴리펩타이드의 척삭동물의 수용자에 바람직하지 않은 면역 반응의 발생 확률을 보다 크게 감소시킬 것으로 예상된다.

[0625] [590] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 있어서, 탈면역화 특성(들)은 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 구조적 변화(들)의 결과이다.

[0626] [591] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 있어서, 탈면역화 특성(들)은 내인성, B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역을 파괴시키는 T-세포 에피토프의 포매 및/또는 삽입을 포함하는 구조적 변화(들)의 결과이다.

[0627] [592] 본 발명의 특정 구체예에서, 탈면역된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드로부터 유도된 부모(parental), 시가 독소 폴리펩타이드의 바람직한 생물학적 기능(들)은, 예를 들어, 세포의 내재화, 세포내 라우팅 지시, 및 강력한 세포독성을 촉진시키는 기능과 같이, 보존된다. 보존이란 본 명세서에 기술된 최소 수준의 활동을 유지하는 것을 의미한다.

[0628] B. 감소된 프로테아제-절단 민감도

[0629] [593] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 야생형, 시가 독소 A1 단편 영역을 포함하는 관련 분자와 비교하여 감소된 프로테아제-절단 민감도를 보인다. 특정의 또 다른 구체예는 이러한 감소된 프로테아제-절단 민감도 및 중독된 세포 내에서 표준 퓨린-절단의 부재에도 불구하고 최적까지는 아니더라도 강력한 시가 독소 A 서브유닛 촉매 도메인 의존성 세포독성을 보인다.

[0630] [594] 본 발명의 프로테아제-절단 저항성, 세포-표적화 분자(즉 그의 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에서 파괴된 퓨린-절단 모티프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자)는 야생형, 시가 독소 A1 단편 영역을 포함하는 관련 분자와 비교하여 향상된 체내 내성을 보인다. 특정의 또 다른 구체예는 이러한 감소된 프로테아제-절단 민감도 및 중독된 세포 내에서 표준 퓨린-절단의 부재에도 불구하고 최적까지는 아니더라도 강력한 시가 독소 A 서브유닛 촉매 도메인 의존성 세포독성을 보인다.

[0631] [595] 이전에는 시가 독소 A1 단편 촉매 영역을 포함하는 세포독성, 시가 독소 A 서브유닛 구조체가 효율적이고 강력한 세포독성을 위한 시가 독소의 자연 적응(natural adaptation)을 보존하기 위해 중독된 세포 내 퓨린에 의한 자연적으로 발생하는 단백질분해 과정을 유지하거나 어떻게든 보상해야만 한다고 믿어졌다. 예기치 않게, 카르복시-말단 모이어티의 존재에도 불구하고 시가 독소 A1 단편의 카르복시 말단에서 어느 퓨린 파괴도 없을 때에 야생형 시가 독소 제어 구조체 수준의 강력한 시가 독소 세포독성이 달성되었기 때문에, 퓨린 절단 이벤트가 강력한 세포독성에 요구되지 않음을 발견했다(하기의 실시예 및 WO 2015/191764 참조). 중독된 세포 내에서 퓨린-절단이 일어나지 않으면 시가 독소 A1 단편과 유사한 영역의 효과적인 유리를 방지할 수 있고, 따라서, 상대적으로 큰 모이어티(예를 들어 크기가 28kDa 이상)에 대한 시가 독소 A1 단편 영역과의 연속된 연결을 야기할 수 있다. 그러나 이러한 가능성에도 불구하고, 강력한, 시가 독소 세포독성은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하고, 그리고 예를 들어, 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단 근위에 세포 내 절단을 제공하는 것과 같은, 어느 공지된 보상적인 특징(들)이 결여된 퓨린-절단 결핍 구조체에 의해 달성되었다(하기의 실시예; WO 2015/191764 참조).

[0632] [596] 이는 A1 단편 영역에 연결된 상대적으로 큰, 분자 모이어티의 지속성 및/또는 비효율적인 방출이 반드시 시가독소 세포독성의 효능을 감소시키지 않는다는 것을 시사한다. 이는 중독된 세포의 리보솜을 촉매적으로 비활성화하는 효소적으로 활성 구조를 A1 단편이 형성할 수 있는 시토졸로 소포체로부터 유리된 A1 단편을 효율적으로 역전위시키기 위해 모든 다른 큰 분자 모이어티로부터 시가 독소 A1 단편이 유리되어야하는 것으로 고려되

었기 때문에 놀라운 결과였다. 특히, 시가 독소 A1 단편의 카르복시-말단을 가리는 상대적으로 큰 분자 모이어티의 지속성 및/또는 비효율적인 방출은 시가 독소 A1 단편의 효과적으로 시토졸에 대한 접근을 얻는 천연 메커니즘을 방해할 것으로 예상되었고, 이는 A1 단편, 소수성, 카르복시-말단 도메인의 노출 및 ERAD 시스템에 의한 이 도메인의 인식을 포함한다(Di R et al., Toxicon 57: 525-39(2011); Li S et al., PLoS One 7: e41119 (2012) 참조).

[0633] [597] 시가 독소 A 서브유닛 유도체를 포함하는 분자에 대한 중독된-세포-매개, 퓨린-절단 이벤트의 결핍은 가설로 보상될 수 있다. 잠재적인, 보상 접근법의 비-제한적인 예시는 1) 시가 독소 A1 단편-유사 폴리펩타이드 영역의 카르복시-말단으로 구조물의 하나의 카르복시-말단을 종결시키는 단계, 2) 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드가 이미 그의 시가 독소 A1 단편-유사 폴리펩타이드의 카르복시-말단 근처에 틈이있도록(nicked) 시가 독소 유래 구조체를 생산하는 단계, 3) 천연, 시가 독소, 퓨린-절단 이벤트의 결핍을 기능적으로 대체할 수 있는 이종 및/또는 이소성의 프로테아제 부위를 조작하는 단계, 및 4) 접근법 3과 4의 조합을 포함한다.

[0634] [598] 제1 접근법에서, 시가 독소 A1 단편-유사 폴리펩타이드의 카르복시-말단은 어느 카르복시-말단 모이어티에 의해서도 덮이지 않고, 따라서, 시가 독소 A1 단편-유사 폴리펩타이드의 카르복시-말단은 영구적으로 소포체의 ERAD 기계에 의한 인식에 노출된다. 마지막 3가지 접근법에서, 시가 독소 A1 단편-유사 폴리펩타이드는 분자가 중독된 세포의 소포체에 도달할 때까지 구조체의 하나 이상의 다른 구성요소로부터 세포내 해리되도록 설계되어 소포체에서 시가 독소 A1 단편-유사 폴리펩타이드의 카르복시-말단이 ERAD 기계에 의해 인식되도록 노출된다. 예를 들어, 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포독성 분자는 표적 세포와 접촉하기 전에 A1 단편-유사 영역의 카르복시 말단 근처의 폴리펩타이드 영역을 표시하기 위해 프로테아제로 전처리될 수 있다. 또는, 세포독성 분자는 표적 세포의 세포 간 프로테아제에 의해 절단되는 프로테아제 부위를 포함하도록 조작될 수 있다.

[0635] [599] 중독된-세포-매개, 퓨린-절단 이벤트의 결핍을 보상하는 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드를 설계하기 위한 이러한 가상의 접근법은 최적의, 자연적으로 발생하는, 퓨린-절단 부위를 포함하는 오직 야생형 서열을 포함하는 야생형 시가 완전독소(holotoxin) 또는 시가 독소 A 서브유닛 구조체와 비교하여 세포독성의 효율 및 효능을 상당히 변화시킬 수 있다. 예를 들어, 퓨린 절단과 동등한 완전 보상 세포독성을 제공할 수 있는 퓨린 이외의 표적 세포 엔도프로테아제(endoprotease)에 의존하는 보상 접근법은 현재 알려져 있지 않고 칼페인(calpain)과 같은 퓨린에 대한 대체가능한 세포 프로테아제는 시가 독소 세포독성 촉진에 덜 효율적인 것으로 나타났다(Garred O et al., Exp Cell Res 218: 39-49 (1995); Garred O et al., J Biol Chem 270: 10817-21 (1995); Kurmanova A et al., Biochem Biophys Res Commun 357: 144-9 (2007)).

[0636] [600] 본 발명은 중독된 세포 내에서의 퓨린 절단 이벤트의 결핍에 대한 보상으로 인해 또는 어떤 설명되지않는 이유로 인해, 세포독성이 강한 퓨린-절단 저항성 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드를 제공한다. 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 적어도 프로테아제-절단 민감도, 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하는 세포-표적화 분자와 같이 효율적으로 그리고 강력하게 세포독성이다(하기의 실시예 참조).

[0637] C. 향상된 안정성 및 체내 내성

[0638] [601] 특정 구체예에서, 본 발명의 분자(예를 들어 본 발명의 세포-표적화 분자)는 더 높은 퓨린-절단 민감도의 유사체 및/또는 덜 탈면역된 유사체와 비교하여 증가된 안정성 및/또는 향상된 체내 내성을 보인다(유사체는 본 발명의 하나 이상의 구조적 특징을 갖지 않는 밀접하게 관련된 분자).

[0639] [602] 대조 분자와 비교된 세포-표적화 분자의 증가된 안정성은 체외 및/또는 체내에서 나타날 수 있다. 시간 경과에 따른 치료용 또는 진단용 분자의 안정성은 중요한 특징이고 분자가 실제로 사용될 수 있는 분야에 영향을 미칠 수 있다. 분자 안정성은 체외 및 체내에서, 예를 들어, 투여 후 유기체 내에서의 안정성 및 저장 중 온도 및 농도의 범위에 걸친 안정성과 같은 것을, 포함한다. 특정 면역독소 또는 리간드-독소 융합체의 경우, 독소와 다른 구성요소 사이의 결합 안정성은 유기체 내에서 시간 경과에 따른 표적화되지 않은 독소의 존재 및/또는 양에 의해 야기 된 비-특이적 독성의 양에 영향을 줄 수 있다.

[0640] [603] 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 체내에서 감소된 비-특이적 독성을 보이며, 이는 더 높은 프로테아제-절단 민감도의 변종과 비교하여 증가된 체내 내성으로서 나타난다. 체내 내성은 당업계에 공지된 기술 및/또는 본 명세서에 기재된 기술을 사용하는 숙련자에 의해 확인될 수 있다. 사망률을 이용한 체내 내성의 평가뿐만 아니라, 이환(morbidity) 징후는 예를 들면, 체중, 신체적 외관, 측정가능한 임상증상, 비유발 행동(unprovoked behavior), 및 외부 자극에 대한 반응의 양상과 같이, 체내 내성을 평가하는데에 사용될 수 있다(예를 들어

Morton D, Griffiths P, Vet Rec 116: 431-43 (1985); Montgomery C, Cancer Bull 42: 230-7 (1990); Ullman-Cullere M, Foltz C, Lab Anim Sci 49: 319-23 (1999); Clingerman K, Summers L, J Am Assoc Lab Anim Sci 51: 31-6 (2012) 참조). 안락사는 이환 및/또는 빈사의 징후에 반응하여 사용될 수 있고, 따라서, 사망률 시점을 생성할 수 있다. 예를 들어, 2-3일 내에 15~20%의 체중 감소는 설치류에서 이환의 징후 및 안락사 집행의 타당한 이유로서 사용될 수 있다(예를 들어 Institute of Laboratory Animal Research 2011. Guide for the care and use of laboratory animals, 8th ed., Washington, DC, U.S.: National Academies Press 참조).

[0641] [604] 더 높은 퓨린-절단 민감도의 유사체와 비교하여 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자에 대해 관찰된 향상된 체내 내성은 퓨린-절단 민감도, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하는 관련 분자의 투여량과 비교하여 본 발명의 이들 세포-표적화 분자의 훨씬 많은 투여량이 포유류에 안전하게 투여될 수 있음을 시사한다. 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 프로테아제 저항성이 시가 독소 작동체 구성요소와 세포-표적화 모이어티 구성요소 사이의 결합을 보호하고 보존하는 역할을 하기 때문에, 보다 많은 프로테아제 민감성 변종과 비교하여 감소된 비-특이적 독성을 나타낼 수 있다.

[0642] [605] 그에 더하여, 본 발명의 세포-표적화 분자에 대한 체내 내성은 주어진 세포-표적화 분자의 탈면역화 특성과 관련될 수 있다. 따라서, 본 발명의 탈면역된, 세포-표적화 분자의 보다 높은 투여량은 "탈면역되지 않은" 또는 덜 탈면역된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 관련 분자의 투여량과 비교하여 포유동물에게 안전하게 투여될 수 있다(예를 들어 야생형 시가 독소 A1 단편).

[0643] [606] 그에 더하여, 본 발명의 특정 분자는 더 높은 프로테아제-절단 민감도의 변종과 비교하여, 체외 및/또는 체내 모두에서 증가된 반감기를 나타낸다. 분자 안정성은 그 구성요소의 결합과 관련하여 관심있는 분자의 반감기를 측정함으로써 분석될 수 있다. 본 발명의 분자의 특정 구체예는 퓨린-절단 민감도 변종과 비교하여, 특히 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소 및 하나 이상의 다른 구성요소의 연속된 결합과 관련하여, 보다 긴 반감기를 가질 것이다. 예를 들어, 본 발명의 분자의 특정 구체예는 퓨린-절단 민감도 부위(들)가 그들 두 구성요소 사이에 놓이는 퓨린-절단 감수감성 변종과 비교하여, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소과 또 다른 구성요소, 예를 들어 세포-표적화 결합 영역의 연속된 결합과 관련하여 보다 긴 반감기를 가질 것이다.

[0644] D. 시가 독소 A 서브유닛 세포독성을 통한 세포-사멸

[0645] [607] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 세포독성이다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정의 또 다른 구체예는 오직 하나 이상의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소의 존재로 인해 세포독성이다. 시가 독소군의 구성원의 A 서브유닛은 각각 세포의 시토졸에 진입하면 진핵 세포를 사멸시킬 수 있는 효소적으로 활성인 폴리펩타이드 영역을 포함한다. 시가 독소군의 구성원은 진핵 세포를 사멸시키기에 적합하기 때문에, 예를 들어, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 특정 구체예를 포함하는 분자와 같은, 시가 독소로부터 유래된 분자는 강력한 세포-사멸 활성을 나타낼 수 있다.

[0646] [608] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 있어서, 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자(예를 들어 표적 양성 세포)와 물리적으로 결합된 세포와 접촉시, 세포-표적화 분자는 세포의 사멸을 일으킬 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, 세포-표적화 분자의 CD_{50} 값은 표적화되지 않은, 야생형, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(예를 들어 SEQ ID NO:4)보다 현저하게 더 강력한, 5, 2.5, 1, 0.5, 또는 0.25nM 미만이다.

[0647] [609] 세포-사멸은 예를 들어, 체외 조작된 표적 세포, 시험관 내에서 배양된 표적 세포, 시험관 내에서 배양된 조직 샘플 내 표적 세포, 또는 다세포 유기체와 같은 생체 내 환경에서의 표적 세포와 같은, 표적 세포의 다양한 조건하에 본 발명의 분자를 사용하여 수행될 수 있다.

[0648] [610] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 (1) 탈면역된, 시가 독소 작동체 하위영역, (2) 시가 독소 A1 단편 유래 영역의 카르복시-말단에 가까운 프로테아제-절단 저항성 영역, (3) 카르복시-말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프(endoplasmic reticulum retention/retrieval signal motif); 및/또는 (4) 이종 T-세포 에피토프 포매 또는 삽입 영역을 포함한다; 그러나 특정의 또 다른 구체예에 있어서, 이러한 구조적 변형은 예를 들어, 야생형 시가 독소 A1 단편과 같은, 야생형 시가 독소 A 서브유닛 폴리펩타이드를 포함하는 대조 분자와 비교하여 시가 독소 세포독성의 효능을 현저하게 변화시키지 않는다. 따라서, 탈면역된, 프로테아제 절단 저항성, 및/또는 포매되거나 삽입된, 이종 에피토프를 보유하는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적 분자는 하나 이상의 다양한 다른 기능 또는 특성을 제공하면서 강력한 세포독성을 유지할 수 있다.

[0649] [611] 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 이미 세포독성인 세포-표적화 분자는 본 명세서에서 제공된

정보 및 방법을 사용하여 더 많은 세포독성을 위해 그리고/또는 완전히 다른 메커니즘을 통해 작동하는 여분의, 백업 세포독성을 갖도록 숙련자에 의해 조작될 수 있다. 이러한 다중 세포독성 메커니즘은 그들의 기능의 다양성(세포-사멸, 직접 및 간접의, 2가지 메커니즘, 및 국소 면역-자극의 메커니즘을 통한 강력한 사멸을 제공함으로써와 같은), 과다한 서로의 백업(표적 세포가 이전의 활성 메커니즘의 서브세트에 대해 저항성을 갖거나 또는 일부의 면역력을 얻는 경우와 같이, 다른 메커니즘이 없는 경우 하나의 세포-사멸 메커니즘 제공에 의한 것과 같이)에 의해 서로 보완할 수 있고, 그리고/또는 개발된 저항성으로부터 보호할 수 있다(다수의, 상이한 세포-사멸 메커니즘을 동시에 차단하는 악성 또는 감염된 세포의 가능성이 낮은 상황에 대한 저항성을 제한함으로써).

[0650] E. 세포 표면에서의 MHC 클래스 I 제시를 위한 T-세포 에피토프의 전달

[0651] [612] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 T-세포 에피토프를 포함하고, 이는 유핵 척삭동물 세포에 의한 전달 및 세포-표면 제시를 위한 에피토프-펩타이드 화물의 사실상 무제한적인 선택으로 "T-세포 에피토프 전달" 분자의 조작을 가능하게 한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 각각 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자와 연관된, 하나 이상의 T-세포 에피토프를 세포의 프로테아좀(proteasome)으로 전달할 수 있다. 전달된 T-세포 에피토프는 단백질분해 과정을 거치고 세포 표면의 MHC 클래스 I 경로에 의해 제시된다. MHC 클래스 I 에피토프를 세포-표적화 분자로 조작함으로써, 면역-자극 항원의 표적화된 전달 및 제시는 척삭동물 면역계의 유용한 기능(들)을 이용하고 지시하기 위해 달성될 수 있다.

[0652] [613] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자는 세포-표면 제시를 위해 세포의 MHC 클래스 I 분자에 T-세포 에피토프를 전달할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자는 추가적인 외인성 물질로서 또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 내에 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프를 포함한다. 특정의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자는 세포-표면 제시를 위해 MHC 클래스 I 분자에 포매되거나 삽입된 T-세포 에피토프를 전달할 수 있다.

[0653] [614] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 포매되거나 삽입된, T-세포 에피토프를 세포의 표면상에 MHC 클래스 I 분자에 의한 T-세포 에피토프의 제시를 위해 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 존재하는 세포의 MHC 클래스 I 분자에 전달할 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, T-세포 에피토프는 이종 T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, T-세포 에피토프는 숙련자에게 현재 통상적인 방법을 사용하여 이미 공지되었거나 장래에 확인될 CD8+ T-세포 에피토프로서 기능한다.

[0654] [615] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자와 연관된, T-세포 에피토프를 세포의 표면에서 MHC 클래스 I 분자에 의한 T-세포 에피토프의 제시를 위해 세포의 MHC 클래스 I 분자로 전달할 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, T-세포 에피토프는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 내에 포매되거나 삽입된 이종 T-세포 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, T-세포 에피토프는 숙련자에게 현재 통상적인 방법을 사용하여 이미 공지되었거나 장래에 확인될 CD8+ T-세포 에피토프로서 기능한다.

[0655] [616] 특정 구체예에서, 세포를 본 발명의 세포-표적화 분자와 접촉시, 세포-표적화 분자는 세포-표적화 분자와 연관된, T-세포 에피토프-펩타이드를 세포의 표면에서 MHC 클래스 I 분자에 의한 T-세포 에피토프-펩타이드의 제시를 위해 세포의 MHC 클래스 I 분자로 전달할 수 있다. 특정의 또 다른 구체예에서, T-세포 에피토프-펩타이드는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 내에 포매되거나 삽입된 이종 에피토프이다. 특정의 또 다른 구체예에서, T-세포 에피토프-펩타이드는 숙련자에게 현재 통상적인 방법을 사용하여 이미 공지되었거나 장래에 확인될 CD8+ T-세포 에피토프로서 기능한다.

[0656] [617] 추가적인 외인성 물질로서 또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 내에서 포매되거나 삽입된 본 발명의 세포-표적화 분자에서의 이종 에피토프의 추가 또는 이종 에피토프의 존재는, 유핵 척삭동물 세포 내의 표적 세포에 의한 세포-표면 제시를 위해 선택된 에피토프의 세포-표적화된 전달을 위한 세포-표적화 분자를 사용하는 방법을 가능하게 한다.

[0657] [618] 본 발명의 특정, CD8+ T-세포 과다면역된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 한 기능은 하나 이상의 T-세포 에피토프-펩타이드를 세포에 의한 MHC 클래스 I 제시를 위한 MHC 클래스 I 분자로 전달하는 것이다. 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템으로의 T-세포 에피토프-펩타이드의 전달은 표적 세포가 MHC 클래스 I 분자와 결합하여 T-세포 에피토프-펩타이드를 세포 표면에 제시하도록 유도하는데에 사용될 수 있고,

이어서 표적 세포를 공격하는 CD8+ 작동체 T-세포의 활성화로 이어진다.

[0658] [619] 숙련자는 세포에 물리적으로 결합 된 특정, 세포외, 표적 생체분자를 표적으로 하고 그리고 이러한 세포-표적화 분자의 표적-세포 내재화를 촉진하는 본 발명의 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 당업계에 공지된 기술을 사용하여, 특정의 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 다양한 다른 세포-표적화 결합 영역과 결합, 커플링, 및/또는 연결 시킬 수 있다. 모든 유핵 척추동물 세포는 MHC 클래스 I 시스템을 사용하여 세포내 에피토프를 제시할 수 있다고 믿어진다. 따라서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포외 표적 생체분자는 원칙적으로 그러한 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 T-세포 에피토프 전달을 위한 어느 유핵 척추동물 세포라도 표적으로 할 수 있다.

[0659] [620] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 에피토프-전달 기능은 당업계의 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 다양한 표준 방법에 의해 검출 및 모니터될 수 있다. 예를 들어, T-세포 에피토프-펩타이드를 전달하고 그리고 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템에 의한 에피토프-펩타이드의 제시를 유도하는 본 발명의 세포-표적화 분자의 능력은, 예를 들어 MHC 클래스 I/펩타이드 복합체의 직접 검출/가시화(visualization), 이종 T-세포 에피토프-펩타이드의 MHC 클래스 I 분자에 대한 결합친화성의 측정, 및/또는 세포독성 T-림프구(CTL) 반응을 모니터함으로써 표적 세포에서 MHC 클래스 I-펩타이드 복합체 제시의 기능적 결과를 측정하는 것을 포함하는, 다양한 시험관 내 및 체내 분석법을 사용하여 조사될 수 있다(예를 들어 하기의 실시예 참조).

[0660] [621] 본 발명의 폴리펩타이드 및 분자의 이러한 기능을 모니터하기 위한 특정 분석은 시험관 내 또는 체외에서 특정 MHC 클래스 I/펩타이드 항원 복합체를 직접 검출하는 것을 포함한다. 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체의 직접적인 가시화 및 정량화를 위한 통상적인 방법은 숙련자에게 공지된 다양한 면역-검출 시약을 포함한다. 예를 들어, 특정 단일클론 항체는 특정 MHC/클래스 I/펩타이드 항원 복합체를 인식하기 위해 개발될 수 있다. 유사하게, TCR-STAR 시약(Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)과 같은, 용해성, 다중결합 T 세포 수용체를 사용하여 특정 MHC I/항원 복합체를 직접 시각화하거나 정량화할 수 있다(Zhu X et al., J Immunol176: 3223-32 (2006)). 이들 특정 mAb 또는 가용성, 다중결합 T-세포 수용체는 다양한 검출 방법, 예를 들어 면역조직화학 분석, 유동 세포분석법, 및 효소결합 면역 측정법(ELISA)을 포함하는 방법들이 사용된다.

[0661] [622] MHC I/펩타이드 복합체의 직접적인 식별(identification) 및 정량화를 위한 또 다른 방법은 예를 들어, 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체가 세포의 표면으로부터 추출된 다음, 펩타이드가 서열분석(sequencing) 질량 분석법에 의해 정제되고 식별되는 ProPresent Antigen Presentation Assay(ProImmune, Inc., Sarasota, FL, U.S.)와 같은, 질량 분석법을 포함한다(Falk K et al., Nature 351: 290-6 (1991)). 추가적인 외인성 대립유전자에 대한 펩타이드의 결합 반응을 예측하기 위해 숙련자가 사용할 수 있는 몇 가지 소프트웨어 프로그램이 있다(Kim Y et al., Nucleic Acid Res 40: W525-30 (2012)). 예를 들어, 결합 역학을 정량화 그리고/또는 비교하기 위한 세포 표면 결합 분석법 및/또는 표면 플라스몬 공명 분석법과 같은, 몇 가지 실험적 분석법이 통상적으로 적용되어 왔다(Miles K et al., Mol Immunol 48: 728-32 (2011)). 게다가, 공지된 대조군과 비교하여, 주어진 MHC 클래스 I 대립유전자에 대해 3원(ternary)의 MHC-펩타이드 복합체를 안정화시키는 펩타이드의 능력의 측정에 기초한 다른 MHC-펩타이드 결합 분석이 개발되었다(예를 들어, ProImmmune, Inc.의 MHC-펩타이드 결합 분석).

[0662] [624] 또는, 세포 표면상의 MHC 클래스 I/펩타이드 항원 복합체 제시의 결과의 측정은 특정 복합체에 대한 세포독성 T-세포(CTL) 반응을 모니터하는 것으로 수행될 수 있다. 이들 측정은 MHC 클래스 I 4량체 또는 5량체 시약으로 CTL을 직접 표지하는 것을 포함한다. 4량체 또는 5량체는 주요 조직적합성 복합체(MHC) 대립유전자 및 펩타이드 복합체에 의해 결정되는 특정 특이성의 T 세포 수용체에 직접 결합한다. 또한, ELISA 또는 효소-결합 면역점(ELIspot)에 의한 인터페론 감마 또는 인터류킨과 같은, 방출된 사이토카인의 정량화는 일반적으로 특정 CTL 반응을 확인하기 위해 분석된다. CTL의 세포독성 용량은 전형적인 51 Chromium(Cr) 방출 분석 또는 대체 비-방사성 세포독성 분석(예를 들어, Promega Corp., Madison, WI, U.S.로부터 구할 수 있는 CytoTox96® 비-방사성 키트 및 CellTox™ CellTiter-GLO 키트®), Granzyme B ELISpot 분석법, 카스파제 활성 분석법 또는 LAMP-1 전위 유동 세포분석법을 포함한, 다양한 분석법을 사용하여 측정할 수 있다. 구체적으로 표적 세포의 사멸을 모니터하기 위해, 카르복시플루오레신 다이아세테이트 석신이미딜 에스터(CFSE(carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester))를 사용하여 에피토프 특이적 CSFE 표지된 표적 세포의 사멸을 모니터하기 위한 시험관 내 또는 체내 조사를 위해 관심있는 세포 집단을 쉽고 빠르게 표지할 수 있다(Durward M et al., *J Vis Exp* 45 pii 2250 (2010)).

[0663] [625] MHC 클래스 I 제시에 대한 체내 반응은 MHC 클래스 I/항원 촉진제(예를 들어, 펩타이드, 단백질 또는 비활성화된/약화된 바이러스 백신)를 투여한 다음 활성제(예를 들어 바이러스)로의 공격과 그 제제에 대한 반응을 모니터하는 것으로, 일반적으로 백신접종되지 않은 대조군과 비교하여 수행될 수 있다. 체외 샘플은 이전에 기술된 것과 유사한 방법(예를 들어 CTL 세포독성 분석 및 사이토카인 방출의 정량화)으로 CTL 활성을 모니터링할 수 있다.

[0664] [626] HLA-A, HLA-B, 및/또는 HLA-C 분자는 면역 친화성을 사용한 용해(예를 들어, 항-MHC 항체 "풀다운(pulldown)" 정제) 이후 중독된 세포로부터 분리되고, 그리고 연관 펩타이드(즉, 분리된 MHC 분자에 의해 제시된 펩타이드)는 정제된 복합체로부터 회수된다. 회수된 펩타이드는 서열분석 질량 분석법으로 분석된다. 질량 분석법 데이터는 외인성(비-자기(non-self)) 펩타이드(T-세포 에피토프 X)의 서열 및 인간에 대한 국제 단백질 지수("자기(self)" 또는 비-면역원성 펩타이드를 나타내는)로 구성된 단백질 데이터베이스 라이브러리와 비교된다. 펩타이드는 확률 데이터베이스에 따라 중요도에 따라 평가된다. 검출된 모든 항원성(비-자기) 펩타이드 서열이 기재되어 있다. 잘못된 데이터를 줄이기 위해 스크램블된 디코이(scrambled decoy) 데이터베이스를 검색하여 데이터를 확인한다(예를 들어 Ma B, Johnson R, Mol Cell Proteomics 11: 0111.014902 (2012) 참조). 그 결과는 T-세포 에피토프 X의 펩타이드가 중독된 표적 세포의 표면상의 MHC 복합체에 존재함을 입증할 것이다.

[0665] [627] 제시된 펩타이드-항원-MHC 복합체의 세트는 발현된 항원-특이적 HLA 분자에 따라 세포 간에 다를 수 있다. T-세포는 상이한 항원-특이성을 갖는 상이한 TCR 분자를 사용하여 세포 표면상에 보이는 특정 펩타이드-항원-MHC 복합체를 인식할 수 있다.

[0666] [628] 다수의 T-세포 에피토프가, 예를 들어, 단일 프로테아좀 전달 작동체 폴리펩타이드에 둘 이상의 상이한 T-세포 에피토프를 포매시키는 것과 같이, 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 전달될 수 있기 때문에, 본 발명의 단일 세포-표적화 분자는 예를 들어, 상이한 HLA 대립유전자를 가진 인간과 같은, 상이한 MHC 클래스 변종을 갖는 동일한 종의 효과적인 척삭동물일 수 있다. 이는 MHC 복합 단백질 다양성 및 다형증에 근거하여 피험자의 상이한 하위-집단에서 상이한 유효성을 갖는 상이한 T-세포 에피토프의 단일 분자 내에서의 결합을 허용할 수 있다. 예를 들어, 인간 MHC 복합체 단백질인 HLA 단백질은, 예를 들어 아프리카인(사하라 이남 아프리카인), 아메리카 원주민, 코카서스 인종(Caucasiod), 몽골인(Mongoloid), 뉴기니인(New Guinean) 및 호주인(Australian), 또는 태평양 섬 주민(Pacific islander)과 같은, 유전적 가계(genetic ancestry)에 기초하여 사람마다 다르다.

[0667] [629] 본 발명의 폴리펩타이드 및 분자를 전달하는 T-세포 에피토프를 포함하는 분야는 광대하다. 포유류 유기체의 모든 유핵 세포는 MHC 클래스 I 분자와 복합체를 이루는 그들의 세포외 표면에 면역원성, T-세포 에피토프-펩타이드의 MHC 클래스 I 경로 제시를 할 수 있다. 또한, T-세포 에피토프 인식의 민감도는 너무 예민하여 면역 반응을 일으키기 위해 단지 몇 개의 MHC-I 펩타이드 복합체만이 요구되는데, 예를 들어, 단일 복합체의 제시조차도 작동체 T-세포에 의한 인식에 충분할 수 있다(Sykulev Y et al., Immunity 4: 565-71 (1996)).

[0668] [630] T-세포 반응의 활성화는 특정 항암, 항신생물, 항종양, 및/또는 항균성 생물학적 약물이 표적화된 세포에 대해 환자 자신의 면역계를 자극하는 바람직한 특성이다. 왕성하고 강한 T-세포 반응의 활성화 또한 많은 백신의 바람직한 특성이다. 유기체 내의 표적 세포에 의한 T-세포 에피토프의 제시는 표적 세포 및/또는 유기체 내의 일반적인 장소(locale)에 대한 강력한 면역 반응의 활성화를 유도할 수 있다. 따라서, 제시를 위한 T-세포 에피토프의 표적화된 전달은 치료하는 동안 T-세포 반응을 활성화시키기 위한 메커니즘으로서 이용될 수 있다.

[0669] [631] MHC 클래스 I 시스템에 의한 T-세포 면역원성 에피토프-펩타이드의 제시는 CTL-매개 용해에 의한 사멸을 위한 제시 세포를 표적으로 하고 그리고 또한 국소 미세환경에서 면역 자극을 촉발시킨다. 표적-세포-내재화 치료 분자의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소 내에서 면역원성 에피토프 서열을 조작함으로써, 면역자극을 생산하는 항원의 표적화된 전달 및 제시가 달성될 수 있다. 예를 들면 높은 면역원성을 가진 공지된 바이러스성 항원과 같은, 면역자극을 생산하는 비-자기 항원의 제시는 표적 세포가 다른 면역 세포에 신호를 보내어 표적 세포를 파괴할 뿐만 아니라 그 구역으로 면역 세포를 더 많이 동원한다.

[0670] [632] MHC 클래스 I 복합체에 의한 면역원성, T-세포 에피토프-펩타이드의 제시는 CTL-매개 세포용해에 의한 사멸을 위해 제시 세포를 표적으로 한다. 예를 들어, 높은 면역원성을 갖는 공지된 바이러스성 에피토프-펩타이드와 같은, 면역-자극(immuno-stimulatory) 비-자기 항원의 표적화된 세포에 의한 제시는 다른 면역 세포에 신호를 보내어 표적 세포를 파괴하고 척삭동물 내의 표적 세포 부위로 보다 많은 면역 세포를 동원할 수 있다.

[0671] [633] 따라서, 예를 들어 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 치료적 또는 잠재적인 치료적 분자와

같은, 이미 세포독성인 분자는 본 발명의 방법을 사용하여 더 많은 세포독성 분자로 조작될 수 있고 그리고/또는 T-세포 에피토프의 전달, 제시, 및 작동체 T-세포의 자극을 통해 작동하는 추가적인 세포독성 메커니즘을 가지도록 조작될 수 있다. 이들 다수의 세포독성 메커니즘은 서로 보완할 수 있고(직접적인 표적-세포-사멸 및 간접적인(CTL-매개) 세포-사멸과 같이), 과다하게 서로 백업할 수 있으며(다른 하나가 없는 경우 세포-사멸의 한 메커니즘을 제공하는 것과 같이), 그리고/또는 치료에 대한 저항성의 발달로부터 보호(2개의 상이한 세포-사멸 메커니즘을 동시에 차단하기 위해 진화하는 악성 또는 감염된 세포의 가능성이 낮은 상황에 대한 내성을 제한함으로써)할 수 있다.

[0672] [634] 또한, 촉매-기반 세포독성을 나타내는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하는 세포독성 분자는 통상적인 방법을 사용하는 숙련자에 의해 효소 적으로 비활성인 변종으로 조작될 수 있다. 예를 들어, 세포독성 분자의 세포독성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소는 하나의 또는 돌연변이 및/또는 절단의 도입에 의해 감소된 활성 및/또는 비활성이 부여될 수 있기 때문에, 야기된 분자가 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템에 T-세포 에피토프를 전달하는 능력 및 그 후 표적 세포 표면에서의 제시를 통하여 여전히 세포독성일 수 있다. 또 다른 예에서, T-세포 에피토프는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 추가된 에피토프에 의해 비활성화되도록 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 삽입되거나 포매될 수 있다(예를 들어 WO 2015/113007 참조). 이 접근법은 다른 세포독성 메커니즘 유지하거나 또는 추가하는 동안 하나의 세포독성 메커니즘을 제거하고 그리고 또한 전달된 T-세포 에피토프 제시 또는 "항원 시딩(antigen seeding)"을 통해 유기체 내의 표적 세포(들)의 국소 영역에 면역-자극을 나타낼 수 있는 분자를 제공할 수 있다. 또한, 포매되거나 삽입된, 이종 T-세포 에피토프를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자의 비-세포독성 변종은 척삭동물 내 면역-자극 및/또는 MHC 클래스 I 분자 내 제시된 에피토프를 갖는 척삭동물 내 표적 세포 표지를 포함하는 분야에서 유용할 수 있다.

[0673] [635] 본 발명의 특정 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 T-세포 에피토프를 전달하는 능력은 다양한 조건 하에서 그리고, 예를 들어 체외 조작된 표적 세포, 시험관 내에서 배양된 표적 세포, 시험관 내에서 배양된 조직 샘플 내의 표적 세포, 또는 다세포 유기체와 같은 체내 환경에서의 표적 세포와 같은 비-표적화된 방관자(bystander) 세포들의 존재하에 달성될 수 있다.

[0674] F. 표적화된 세포독성 및/또는 세포독성 T-세포의 결합을 통한 세포-사멸

[0675] [636] 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 1) 표적 세포에 의한 MHC 클래스 I 제시를 위한 T-세포 에피토프의 전달 및/또는 2) 강력한 세포독성을 제공할 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 있어서, 세포-표적화 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포와 접촉시, 본 발명의 세포-표적화 분자는 세포의 사멸을 일으킬 수 있다. 세포-사멸의 메커니즘은 예를 들어 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 효소적 활성을 통해, 직접적일 수 있고, 또는 CTL-매개 세포용해를 통해 간접적일 수 있다.

[0676] 1. T-세포 에피토프 전달 및 MHC 클래스 I 제시를 통한 간접적 세포-사멸

[0677] [637] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로에 전달될 수 있고 그리고 표적 세포의 세포 표면상에 제시될 수 있는 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하기 때문에 세포독성이다. 예를 들어, 내인성 에피토프 탈면역화가 있거나 없는, 본 발명의 CD8+ T-세포 과다면역된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 전달하는 T-세포 에피토프는 간접적 세포-사멸을 포함하는 용도의 세포-표적화 분자의 구성요소로서 사용될 수 있다.

[0678] [638] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 세포-표적화 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포와 접촉시, 본 발명의 세포-표적화 분자는, 예를 들어 표적 세포에 의한 하나 이상의 T-세포 에피토프의 제시 및 그 후 표적 세포를 사멸시키는 CTL의 동원(recruitment)하는 것과 같이, 간접적으로 세포의 사멸을 유도할 수 있다.

[0679] [639] 세포에 의한 MHC 클래스 I 분자와 복합된 항원 펩타이드의 제시는 세포자멸사, 용해, 및/또는 괴사의 유도를 통해 세포독성 T-세포(CTL)에 의한 표적화된 사멸을 위해 제시 세포를 민감하게 한다. 그에 더하여, 표적 세포를 인식하는 CTL은 예를 들어, 인터페론 감마(IFN-γ), 종양 괴사 인자 알파(TNF), 대식세포 염증 단백질-1 베타(MIP-1β), 및 IL-17, IL-4, 및 IL-22와 같은 인터류킨과 같이, 면역자극을 생산하는 사이토킨을 방출할 수 있다. 또한, 제시된 에피토프의 인식에 의해 활성화된 CTL은 제시하는 세포에 근위한 세포에 의해 제시된 펩타이드-MHC 클래스 I 부합 목록(repertoire)에 상관없이 제시하는 세포에 인접한 다른 세포를 무차별적으로 사멸시킬 수 있다(Wiedemann A et al., Proc Natl Acad Sci USA 103: 10985-90 (2006)).

[0680] [640] 상이한 종 내에서의 MHC 대립유전자 다양성으로 인해, 단일 에피토프만을 포함하는 본 발명의 세포-표적

화 분자는 동일한 종의 상이한 환자 또는 대상에게 다양한 효과를 보일 수 있다. 그러나 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 표적 세포의 MHC 클래스 I 시스템으로 동시에 전달될 수 있는 다수의, T-세포 에피토프를 각각 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예에서, 세포-표적화 분자는 그들의 MHC 분자의 에피토프-펩타이드 결합친화성이 상당히 다른(즉 그들의 MHC 대립유전자 및/또는 MHC 유전자형에서의 상당한 차이) 상이한 대상을 치료하는데에 사용된다. 또한, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 다수의 세포-사멸 메커니즘을 동시에 사용함으로써(예를 들어 다수의 상이한 T-세포 에피토프를 통한 동시의 직접적인 사멸 및 간접적인 사멸) 사멸을 피하기 위한 표적 세포 적응(예를 들어 치료적 효과 또는 "돌연변이 탈출(mutation escape)"을 피하기 위해 돌연변이하는 표적 암 세포)을 감소시키거나 방지한다.

[0681] 2. 세포-표적화된, 시가 독소 세포독성을 통한 직접적 세포-사멸

[0682] [641] 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 그들이 촉매적으로 활성인 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하고 있기 때문에 세포독성이고, 분자 내 면역원성, CD8+ T-세포 에피토프의 존재에 무관하다. 예를 들어, 내인성 에피토프 탈면역화가 있거나 없는, 본 발명의 CD8+ T-세포 과다면역된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 예를 들어, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 리보독성(ribotoxic), 효소적 활성을 통하여 또는 리보솜 결합 및 비-촉매 메카니즘(들)으로 인한 리보솜 기능의 간섭을 통한 것과 같은, 직접적 세포-사멸을 포함하는 응용을 위한 세포-표적화 분자의 구성요소로서 사용될 수 있다.

[0683] [642] 본 발명의 CD8+ T-세포 과다면역된, 세포-표적화 분자의 특정 구체예에 있어서, 세포-표적화 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포와 접촉시, 본 발명의 세포-표적화 분자는 예를 들어, 표적화되지 않은, 세포독성 T-세포의 개입이 없는 것과 같이, 직접적으로 세포의 사멸을 야기할 수 있다(상기의 부분 V-D 참조).

[0684] G. 세포 유형 간의 선택적 세포독성

[0685] [643] 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 표적화되지 않은, 방관자 세포의 존재하에 특정 표적 세포를 선택적으로 사멸시키는데에 사용된다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 세포-표적화 결합 영역(들)을 통한 특정 세포로의 표적화에 의해, 본 발명의 세포-표적화 분자는 표적화되지 않은 세포의 존재하에 배타적 또는 우선적으로 선택된 세포 유형을 사멸시키는 세포-유형 특이, 제한된 세포-사멸 활성을 나타낼 수 있다. 유사하게, 면역원성 T-세포 에피토프의 표적 세포의 MHC 클래스 I 경로로의 전달을 표적으로 함으로써, 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 유도된 차후의 T-세포 에피토프의 제시 및 표적 세포의 CTL-매개 세포용해는 표적화되지 않은 세포의 존재하에 선택된 세포 유형을 배타적으로 또는 우선적으로 사멸시키는 것으로 제한될 수 있다. 또한, 세포독성, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역 및 면역원성, T-세포 에피토프 둘 다의 세포-표적화된 전달은 잠재적으로 세포독성일 수 있는 구성요소 둘 다의 전달이 표적화되지 않은 세포의 존재하에 표적 세포에 배타적으로 또는 우선적으로 제한되도록 본 발명의 단일 세포-표적화 분자에 의해 달성될 수 있다.

[0686] [644] 특정의 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 특정 농도에서 세포독성이 있다. 특정의 구체예에서, 세포 유형의 혼합물에 본 발명의 세포-표적화 분자를 투여하면, 세포독성 세포-표적화 분자는 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합하지 않은 세포 유형과 비교하여 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 그 세포들을 선택적으로 사멸시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포독성 세포-표적화 분자는 2 이상의 상이한 세포 유형의 혼합물 내에서 특정 세포 유형의 사멸을 선택적으로 또는 우선적으로 일으킬 수 있다. 이는 표적 생체분자를 발현하지 않는 "방관자" 세포 유형에 비해, 3배 세포독성 효과와 같은, 높은 선호도(preferentiality)를 갖는 특정 세포 유형에 대한 세포독성 활성을 표적화할 수 있게 한다. 그렇지 않으면, 표적 생체분자가 충분히 낮은 양으로 발현되고 그리고/또는 표적되지 않을 세포 유형과 적은 양으로 물리적으로 결합되는 경우, 결합 영역의 표적 생체분자의 발현은 하나의 세포 유형에 비-배타적일 수 있다. 이는 상당한 양의 표적 생체분자를 발현시키지 않거나 또는 상당한 양의 표적 생체분자에 물리적으로 결합되지 않는 "방관자" 세포 유형에 비해, 3배 세포독성 효과와 같은, 높은 선호도 갖는 특정 세포 유형의 표적화된 세포-사멸을 가능하게 한다.

[0687] [645] 특정의 또 다른 구체예에서, 세포 유형의 2개의 상이한 집단에 세포독성 세포-표적화 분자를 투여했을 때, 세포독성 세포-표적화 분자는 그의 구성원이 세포독성 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자를 발현시키지 않는 세포의 집단에 대한 동일한 세포독성 세포-표적화 분자의 CD_{50} 투여량보다 적어도 3배 적은 투여량으로, 그의 구성원이 세포독성 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자를 발현하는 표적 세포의 집단에 대한 반-최고치 세포독성 농도(CD_{50})에 의해 정의된 세포 사멸을 일으킬 수 있다.

[0688] [646] 특정 구체예에서, 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포 유형의 집단에 대한 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성 활성은 결합 영역의 어느 세포외 표적 생체분자와도 물리적으로 결합하지 않은 세포 유형의 집단에 대한 세포독성 활성보다 적어도 3배 더 높다. 본 발명에 따라, 선택적 세포독성은 (a) 결합 영역의 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 특정 세포 유형의 세포 집단에 대한 세포독성 대 (b) 결합 영역의 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포 유형의 세포의 집단에 대한 세포독성의 비율(a/b) 면에서 정량화될 수 있다. 특정 구체예에서, 세포독성 비율은 결합 영역의 표적 생체분자와 물리적으로 결합되지 않은 세포 또는 세포 유형의 집단과 비교하여 결합 영역의 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포 또는 세포 유형의 집단에 대해 적어도 3배, 5배, 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 40배, 50배, 75배, 100배, 250배, 500배, 750배, 또는 1000배 더 높은 선택적 세포독성을 나타낸다.

[0689] [647] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적 분자의 특이적 세포-사멸 기능 또는 선택적 세포독성은 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 존재하는 추가적인 외인성 물질(예를 들어 세포독성 물질) 및/또는 이종 T-세포 에피토프에 의한 것이지 반드시 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역의 촉매적 활성의 결과일 필요는 없다.

[0690] [648] 이러한 우선의 세포-사멸 기능은 세포 유형의 체외 조작된 혼합물, 세포 유형의 혼합물을 갖는 시험관 내에서 배양된 조직, 또는 다수 세포 유형의 존재하에 체내와 같은, 비-표적화된 방관자 세포의 존재 및 다양한 조건 하에서(예를 들어, 다세포 유기체 내의 원위치(*in situ*) 또는 선천적인 위치에서) 본 발명의 특정 세포독성, 세포-표적화 분자에 의해 표적화된 세포가 사멸되도록 한다.

[0691] H. 표적화된 세포의 내부로 추가적인 외인성 물질 전달

[0692] [649] 세포독성, 세포분열억제, 및 면역 자극 용도 외에도, 본 발명의 세포-표적화 분자는 선택적으로, 예를 들어, 정보 수집 및 진단 기능을 포함하는 용도와 같은, 표적화된 세포 내 전달 기능을 위해 사용될 수 있다.

[0693] [650] 감소된 세포독성 및/또는 무독성 형태를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자는, 세포-표적화 분자의 결합 영역에 의해 인식되는 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포에 진입할 수 있기 때문에, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예는 표적화된 세포 유형의 내부로 추가적인 외인성 물질을 전달하는데에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포독성, 세포-표적화 분자의 무독성 변종, 또는 선택적으로 세포독성 변종은 세포-표적화 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포의 내부를 표지하고 그리고/또는 그에 추가적인 외인성 물질을 전달하는데에 사용될 수 있다. 적어도 하나의 세포 표면에 표적 생체분자를 발현하는 다양한 유형의 세포 및/또는 세포 집단은 외인성 물질을 수용하기 위한 본 발명의 세포-표적화 분자에 의해 표적화될 수 있다. 본 발명의 기능성 구성요소는 다양한 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 추가적인 외인성 물질, 및 결합 영역에서, 예를 들어, 종양 세포의 비-침습적인 체내 영상화(imaging) 같은, 화물 전달을 포함하는 다양한 적용에 적합한 세포-표적화 분자를 제공하기 위해 서로 결합될 수 있는 모듈식이다.

[0694] [651] 본 발명의 특정 세포-표적화 분자의 외인성 물질 기능의 이러한 전달은 다양한 조건하에서 그리고 예를 들어, 체외에서 조작된 표적 세포, 시험관 내에서 배양된 표적 세포, 시험관 내에서 배양된 조직 샘플 내의 표적 세포, 또는 다세포 유기체 내와 같은 체내 환경에서의 표적 세포와 같이 비-표적화된 방관자 세포의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자에 의한 특정 세포에 외인성 물질의 선택적 전달은 다양한 조건하에서 그리고 체외에서 조작된 세포 유형의 혼합물, 세포 유형의 혼합물로 시험관 내에서 배양된 조직, 또는 다수의 세포 유형의 체내 존재하에서와 같이, 비-표적화된 방관자 세포의 존재하에서(예를 들어 다세포 유기체 내의 원위치 또는 본래 위치에서) 수행될 수 있다.

[0695] [652] 특정 농도 범위와 같이, 표적 세포를 사멸시키고 그리고/또는 표적 세포의 MHC 분자에 의한 세포-표면 제시를 위해 포매되거나 삽입된 에피토프를 전달할 수 없는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 예를 들어, 검출 촉진제와 같은, 외인성 물질을 세포 내로 전달하는데 여전히 유용할 수 있다.

[0696] [653] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 낮음(low)으로부터 0의 세포독성을 나타내고, 따라서 본 명세서에서 "비세포독성(noncytotoxic) 및/또는 감소된 세포독성"으로 지칭된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 낮음으로부터 0의 세포독성을 나타내고 "비세포독성" 및/또는 "감소된 세포독성 변종"로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 분자의 특정 구체예는 상당한 수준의 시가 독소 기반 세포독성을 보이지 않고, 1000nM, 500nM, 100nM, 75nM, 50nM 미만의 투여량에서는, 적절한 대조 분자와 비교하여, 예를 들어, 숙련자에게 공지된 분석으로 측정된 바와 같이 그리고/또는 본 명세서에 기재된 바와 같이, 상당한 양의 세포 사멸이 존재하지 않는다. 특정의 또 다른 구체예에 있어서, 본 발명의 분자는 포유동물 수용체의 kg당 1 내지 100㎍의 투여량에서 어떠한 독성도 나타내지 않는다. 감소된-세포독성 변종은 특정 농도 또는 투여량

에서 여전히 세포독성일 수 있지만 예를 들어, 특정 상황에서 상당한 수준의 시가 독소 세포독성을 나타낼 수 없는 것과 같이, 감소된 세포독성을 나타낸다.

[0697] [654] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 및 그를 포함하는 특정 세포-표적화 분자는, 예를 들어 시가 독소 A 서브유닛 및/또는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 비활성화시키기 위해 본 명세서에 기재된 모범적인 치환을 포함하는 숙련자에게 공지된 하나 이상의 아미노산 치환의 추가를 통한 것과 같이, 비-세포독성으로 만들 수 있다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 비-세포독성 및 감소된 세포독성 변종은 어떤 상황에서는 더 세포독성인 변종보다 추가적인 외인성 물질의 전달에 더 적합할 수 있다.

[0698] 진단 기능을 위한 정보 수집

[0699] [655] 본 발명의 특정 세포-표적화 분자에서 특정 세포, 세포 유형, 및/또는 세포 집단뿐만 아니라 앞서 언급된 것들의 특정 준세포 구획의 시험관 내 및/또는 체내에서 검출에 사용된다. 검출 촉진제에 결합된 본 발명의 세포독성, 세포-표적화 분자의 감소된-세포독성 및/또는 무독성 형태는, 예를 들어, 동일한 표적 생체분자, 중복된(overlapping) 에피토프, 및/또는 동일한 에피토프에 고-친화성 결합을 갖는 결합 영역과 같은, 동일하거나 관련된 결합 영역을 포함하는 치료 계획과 함께 사용되는 동반 진단법과 같은, 진단 기능용으로 선택적으로 사용될 수 있다.

[0700] [656] 특정 구체예에서, 본 명세서에 기재된 세포-표적화 분자는 진단 및 치료 둘 다를 위해, 또는 진단만을 위해 사용된다. 동일한 세포독성 세포-표적화 분자가 진단 및 치료 둘 다에 사용되는 경우, 본 발명의 특정 구체예에서 진단을 위한 진단용 검출 촉진제를 포함하는 세포-표적화 분자 변종은, 본 명세서에 기재된 모범적인 치환을 포함하여 하나 이상의 아미노산 치환을 통한 그의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역(들)의 촉매적 비활성화에 의해, 그의 세포 독성이 감소되었거나 또는 무독성으로 만들어졌을 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 무독성 변종은 1mg/kg 미만의 투여량의 투여 후 표적 세포의 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만의 사멸을 나타낸다. 감소된-세포독성 변종은 여전히 특정 농도 또는 투여량에서 세포독성일 수 있지만 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 상당한 수준의 시가 독소 세포독성을 나타낼 수 없는 것과 같은, 감소된 세포독성을 나타낸다.

[0701] [657] 당업계에 공지된 검출 촉진제를 본 발명의 다양한 세포-표적화 분자에 결합시키는 능력은 예를 들어, 암, 종양, 면역, 및/또는 감염된 세포와 같은, 특정 세포를 검출하기 위한 유용한 조성물을 제공한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 이들 진단적 구체예는 당업계에 공지된 다양한 영상 기법 및 분석을 통한 정보 수집에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 분자의 진단적 구체예는 환자 또는 생체 조직 검사 샘플에 있어서 개별 암세포, 면역 세포, 및/또는 감염된 세포의 세포내 세포소기관(예를 들어, 세포 내 이입, 골지체, 소포체, 및 시토졸 구획)의 영상화를 통한 정보 수집용으로 사용될 수 있다.

[0702] [658] 다양한 유형의 정보는 진단 용도 또는 다른 용도에 상관없이 본 발명의 세포-표적화 분자의 진단적 구체예를 사용하여 수집될 수 있다. 이 정보는 예를 들어, 종양 세포 유형 진단, 환자 질환의 치료 민감도 결정, 시간 경과에 따른 항-종양 치료의 진행 분석, 시간 경과에 따른 면역조절 치료의 진행 분석, 시간 경과에 따른 항균 치료의 진행 분석, 이식 재료에서 감염된 세포의 존재의 평가, 이식 재료에서 원하지 않는 세포 유형의 존재의 평가, 및/또는 종양 덩어리의 외과 절제 후 남은 종양 세포의 존재의 평가에 유용할 수 있다.

[0703] [659] 예를 들어, 환자의 부분모집단(subpopulations)은 본 발명의 세포-표적화 분자의 진단적 변종을 사용하여 수집된 정보를 사용하여 확인될 수 있고, 개별 환자는 그러한 진단적 구체예를 사용하여 밝혀진 그들의 독특한 특성(들)에 기초하여 부분모집단으로 더 분류될 수 있다. 예를 들어, 특정 의약품 또는 치료법의 효과는 환자 부분모집단을 정의하는데에 사용되는 기준이 될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정 세포독성, 세포-표적화 분자의 무독성 진단적 변종은 어느 환자가 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포독성 변종에 긍정적으로 반응할 것으로 예측되는 환자의 한 집단 또는 부분모집단에 속하는지를 구별하는데에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 세포독성, 세포-표적화 분자의 무독성 변종을 포함하는, 본 발명의 세포-표적화 분자를 사용하는 환자 식별, 환자 계층화, 및 진단을 위한 관련 방법은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

[0704] [660] 세포에 의한 표적 생체분자의 발현은 예를 들어, 직접적인 세포-사멸, 간접적인 세포-사멸, T-세포 에피토프와 같은 외인성 물질의 전달, 및/또는 정보 수집과 같은, 본 발명의 세포-표적화 분자에 의한 세포-표적화를 위해 선천적일 필요가 없다. 표적 생체분자의 세포 표면 발현은 감염, 병원체의 존재, 및/또는 세포 내 미생물 병원체의 존재의 결과일 수 있다. 표적 생체분자의 발현은 예를 들어, 바이러스성 발현 벡터로 감염시킨 후 강제 또는 유도된 발현과 같이 인공적일 수 있으며, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 및 레트로바이러스

시스템을 참조. 표적 생체분자의 발현 유도의 예는 모든-트랜스 레티노산 및 다양한 합성 레티노이드, 또는 어느 레티노산 수용체(RAR) 작용제와 같은, 레티노이드에 노출된 세포의 CD38 발현의 상향조절(upregulation)이다(Drach J et al., Cancer Res 54: 1746-52 (1994); Uruno A et al., J Leukoc Biol 90: 235-47 (2011)). 미토겐, 파이토헤마글루티닌(phytohemagglutinin(PHA)), 포도구균 단백질 A, EBV 바이러스, 인간 T-세포 백혈병 바이러스 1 또는 2(HTLV-1 또는 HTLV-2)에 의한 노출에 의해 CD30의 발현이 B-세포 및 T-세포 모두에서 유도될 수 있다(예를 들어 Stein H et al., Blood 66: 848-58 (1985) 참조). 다른 예에서, CD20, HER2, 및 EGFR 발현은 세포를 이온화 방사선에 노출시키는 것으로 유도될 수 있다(Wattenberg M et al., Br J Cancer 110: 1472-80 (2014)). 또한, PSMA 발현은 안드로겐 결핍에 반응하여 상향조절된다(예를 들어 Chang S et al., Cancer 88: 407-15 (2000); Meller B et al., EJNMMI Res 5: 66 (2015) 참조).

[0705] VI. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 이를 포함하는 세포-표적화 분자의 생산, 제조, 및 정제

[0706] [661] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 특정 세포-표적화 분자는 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 표준 합성 방법, 재조합 발현 시스템의 사용, 또는 그 외의 어느 적합한 방법으로도 제조될 수 있다. 따라서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 다수의 방법으로 합성될 수 있고, 이는 예를 들어 다음을 포함하는 방법을 포함한다: (1) 단계적 또는 단편 조립법(fragment assembly)으로 표준 고상 또는 액상 방법론을 사용한 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 구성요소를 합성하고, 그리고 최종 폴리펩타이드 화합물 생성물을 분리 및 정제하는 단계; (2) 숙주 세포에서 본 발명의 세포-표적화 분자의 단백질 또는 단백질 구성요소를 인코딩(encoding)하는 폴리뉴클레오타이드를 발현시키고 그리고 숙주 세포 또는 숙주 세포 배양물로부터 발현 생성물을 회수하는 단계; 또는 (3) 본 발명의 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 구성요소를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 무세포, 시험관 내 발현, 및 발현 생성물을 회수하는 단계; 또는 단백질 구성요소의 단편을 얻고, 이어서 폴리펩타이드 구성요소를 얻기 위해 펩타이드 또는 폴리펩타이드 단편을 결합(예를 들어 결찰(ligating))하고, 그리고 폴리펩타이드 구성요소를 회수하기 위한 (1), (2) 또는 (3)의 아무 조합.

[0707] [662] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 본 발명의 세포-표적화 분자의 단백질 구성요소를 고상 또는 액상 펩타이드 합성으로 합성하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 표준 합성 방법에 의해 적합하게 제조될 수 있다. 따라서, 펩타이드는 예를 들어 표준 고상 또는 액상 방법론에 의해 펩타이드를, 단계적 또는 단편 조립법으로 합성하고, 최종 펩타이드 생성물을 분리 및 정제하는 단계를 포함하는 방법에 의해 합성될 수 있다. 이러한 맥락에서, WO 1998/011125 또는, 특히, Fields G et al., Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis(Synthetic Peptides, Grant G, ed., Oxford University Press, U.K, 2nd ed., 2002) 및 그의 합성 예를 참조할 수 있다.

[0708] [663] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자는 당 업계에 공지된 재조합 기술을 사용하여 제조(생산 및 정제)될 수 있다. 일반적으로, 인코딩 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터로 형질전환 또는 형질주입된 숙주 세포를 배양하고 세포 배양물로부터 단백질을 정제 또는 회수함으로써 단백질을 제조하는 방법은 예를 들어, Sambrook J et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, U.S., 1989); Dieffenbach C et al., PCR Primer: A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y., U.S., 1995)에 기재되어 있다. 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 단백질을 생산하기 위해 어느 적합한 숙주 세포라도 사용될 수 있다. 숙주 세포는 본 발명의 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 하나 이상의 발현 벡터로 안정적으로 또는 일시적으로 형질주입, 형질전환, 형질도입 또는 감염된 세포일 수 있다. 그에 더하여, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자는 변화된 세포독성, 변화된 세포분열억제 효과, 및/또는 변화된 혈청 반감기와 같은, 원하는 특성을 달성하기 위해 하나 이상의 아미노산의 변경 또는 결실 또는 삽입을 야기하는, 본 발명의 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 변형으로 제조될 수 있다.

[0709] [664] 본 발명의 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 단백질을 생산하도록 선택될 수 있는 다양한 발현 시스템이 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포-표적화 단백질의 발현을 위한 숙주 유기체는 대장균 및 청국균(*B. subtilis*)과 같은 원핵생물, 효모균 및 사상균과 같은 진핵 세포(*S. cerevisiae, P. pastoris, A. awamori*, 및 *K. lactis*와 같은), 조류(algae)(*C. reinhardtii*와 같은), 곤충 세포주, 포유류 세포(CHO 세포와 같은), 식물 세포주, 및 형질전환 식물(*A. thaliana* 및 *N. benthamiana*와 같은)과 같은 진핵 유기체와 같은 것들을 포함한다.

[0710] [665] 따라서, 상기에 언급된 방법에 따라서, 그리고 본 발명의 폴리펩타이드 또는 본 발명의 세포-표적화 단백

질의 단백질 구성요소의 일부 또는 전부를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 숙주 세포 내에 진입했을 때 본 발명의 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 단백질 일부 또는 전부를 인코딩할 수 있는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 적어도 하나 포함하는 발현 벡터, 및/또는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 또는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 사용하여 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자를 제조하는 방법 또한 제공한다.

[0711] [666] 단백질이 숙주 세포 또는 무세포 시스템에서 재조합 기술을 사용하여 발현되는 경우, 고순도이거나 실질적으로 균질한 제제를 얻기 위해, 숙주 세포 인자와 같은 다른 구성요소로부터 원하는 단백질을 분리(또는 정제)하는 것이 이롭다. 정제는 원심분리법, 추출법, 크로마토그래피 및 분할 기술(예를 들어, 겔 여과에 의한 크기 분리, 이온-교환 컬럼에 의한 전하 분리, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 실리카 및 DEAE 등과 같은 양이온-교환 수지상 크로마토그라피, 크로마토포커싱, 및 오염물질 제거를 위한 단백질 A 세파로오스 크로마토그라피), 및 침전 기술(예를 들어, 에탄올 침전 또는 황산 암모늄 침전)과 같은 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 수많은 생화학적 정제 기술이 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자의 순도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및 세포-표적 분자는 동종-다합체(homo-multimeric) 형태(예를 들어 2 이상의 본 발명의 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자를 포함하는 분자 복합체)로 선택적으로 정제될 수 있다.

[0712] [667] 하기의 실시예에는 본 발명의 모범적인, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자를 생산하는 방법의 비-제한적 예시뿐만 아니라, 구체적이지만 비-제한적인 측면의 생산 방법을 기술한다.

[0713] VII. 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 약학적 및 진단 조성물

[0714] [668] 본 발명은 하기에 더 상세히 기재된 질환, 질병, 장애, 또는 증상(예를 들어 암, 악성 종양, 비-악성 종양, 성장 이상, 면역 장애, 및 미생물 감염)의 치료 또는 예방용 약학적 조성물에서 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 사용하기 위한 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자를 제공한다. 본 발명은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 운반체, 부형제, 또는 매개체와 함께, 본 발명에 따른 본 발명의 시가 독소 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 포함하는 약학적 조성물을 더 제공한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자의 동종-다합체 및/또는 이종-다합체(hetero-multimeric) 형태를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 하기에 더 상세히 기술되는 질병, 질환, 장애, 또는 증상을 치료, 개선, 또는 예방하는 방법에 유용하다. 각각의 그러한 질병, 질환, 장애, 또는 증상은 본 발명에 따른 약학적 조성물의 용도와 관련하여 별개의 구체예로 계획된다. 본 발명은 하기에 더 상세히 기술되는 바와 같이, 적어도 하나의 본 발명에 따른 치료 방법에서 사용하기 위한 약학적 조성물을 더 제공한다.

[0715] [669] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 및 "대상"은 적어도 하나의 질병, 장애, 또는 질환의 증상, 징후, 및/또는 조짐을 나타내는, 어느 유기체, 일반적으로 인간 및 동물과 같은 척추동물을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 이 용어는 영장류, 가축 동물(예를 들어 소, 말, 돼지, 양, 염소 등), 반려 동물(예를 들어 고양이, 개 등) 및 실험 동물(예를 들어 생쥐, 토끼, 쥐 등)의 비-제한적 예시와 같은 포유동물을 포함한다.

[0716] [670] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "치료하다", "치료하는", 또는 "치료" 및 이의 문법 변형은 유익하거나 바람직한 임상 결과를 얻기 위한 접근법을 나타낸다. 이 용어는 질환, 장애 또는 질병의 발병 또는 진행 속도를 늦추거나, 그와 관련된 증상을 감소시키거나 완화시키는 것, 상기 질환의 완전한 또는 부분적 퇴행을 발생시키는 것, 또는 이들의 어느 조합이라도 의미할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 유익한 또는 바람직한 임상 결과는, 탐지가 가능하거나 탐지되지 않는 것에 관계없이, 증상의 감소 또는 완화, 질병 정도의 감소, 질병 상태의 안정화(예를 들어 악화되고 있지 않음), 질병 진행의 지연 또는 감속, 질병 상태의 향상 또는 일시적 완화, 및 완화(remission)(일부 또는 완전한)이 포함되나 이에 국한되지는 않는다. "치료하다", "치료하는", 또는 "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상 생존 시간에 비해 생존을 연장시키는 것을 의미할 수도 있다. 따라서 치료가 필요한 대상(예를 들어 인간)은 문제의 질환 또는 장애를 이미 앓고 있는 대상일 수 있다. 용어 "치료하다", "치료하는", 또는 "치료"는 치료의 부재에 대한 병리학적 상태 또는 증상의 중증도를 억제하거나 감소하는 것을 포함하며, 반드시 관련 질병, 장애, 또는 질환의 완전한 중단을 암시하는 의미는 아니다. 종양 및/또는 암과 관련하여, 치료는 전체 종양 총량(burden) 및/또는 개별 종양 크기의 감소를 포함한다.

[0717] [671] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다", "예방하는", "예방" 및 이들의 문법 변형은 질환, 질병, 또는 장애의 발병을 예방하거나, 병리학적으로 변형시키기 위한 접근법을 나타낸다. 따라서 "예방"은 예방

또는 예방을 위한 조치를 의미할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 유용한 또는 바람직한 임상 결과는, 탐지가 가능하거나 탐지되지 않는 것에 관계없이, 증상의 예방 또는 감속, 질병의 진행 또는 발달을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 따라서 예방이 필요한 대상(예를 들어 인간)은 문제의 질병 또는 장애를 아직 앓고 있지 않은 대상일 수 있다. "예방"이란 용어는 치료의 부재에 비해 질병의 발병을 늦추는 것을 포함하고, 반드시 관련 질병, 장애 또는 질환의 영구적인 예방을 암시하는 의미는 아니다. 따라서 어떤 상황에서 "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 발생시키는 위험을 줄이거나, 질환과 관련된 증상의 발생을 예방하거나 지연시키는 것을 의미할 수 있다.

[0718] [672] 본 명세서에서 사용된, "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 표적 질환을 예방 또는 치료하거나 상기 질환과 관련된 증상을 이롭게 완화시키는 것과 같이, 대상에서 적어도 하나의 원하는 치료 효과를 생성하는 조성물(예를 들어 치료 조성물, 화합물, 또는 약제)의 양 또는 용량이다. 가장 바람직한 치료적 유효량은 이를 필요로 하는 주어진 대상에 대해 당업자에 의해 선택된 특정 치료의 원하는 효능을 생성하는 양이다. 이 양은 치료 조성물의 특성(활성, 약동학, 약력학, 및 생체이용률을 포함), 대상의 생리학적 상태(연령, 성별, 질병 유형, 질병 단계, 전반적인 건강 상태, 주어진 투여량에 대한 반응성, 및 약물의 유형을 포함), 제형 내의 약학적으로 허용가능한 운반체 또는 운반체들의 성질, 및 투여 경로를 포함하나 이에 한정되지 않는, 당업자에 의해 이해되는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 임상 및 약리학 분야의 숙련자는 통상적인 실험을 통해, 즉 조성물의 투여에 대한 환자의 반응을 모니터하고 그에 따라 투여량을 조절하는 것으로, 치료적 유효량을 결정할 수 있을 것이다(예를 들어 Remington: The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro A, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, U.S., 19th ed., 1995) 참조).

[0719] [673] 본 발명의 진단 조성물은 본 발명의 세포-표적화 분자 및 하나 이상의 검출 촉진제를 포함한다. 본 발명의 진단 조성물을 생산 또는 제조할 때, 본 발명의 세포-표적화 분자는 하나 이상의 검출 촉진제에 직접 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 다양한 검출 촉진제를 분자의 단백질 또는 단백질성 구성요소, 특히 면역글로불린 및 면역글로불린-유래 도메인에, 혼입(incorporating), 부착(affixing), 및/또는 결합시키기 위한 당업자에게 공지된 수많은 표준 기술이 있다.

[0720] [674] 동위원소, 염료, 비색제, 조영 강화제, 형광제, 생물발광제, 및 자성 제제와 같은, 숙련자에게 공지된 다수의 검출 촉진제가 있으며, 이들은 유기체의 질병, 장애, 또는 질환에 대한 진단 및/또는 예후 적용 용도와 같은, 정보 수집 방법을 위해 본 발명의 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자에 작동가능하게 연결될 수 있다(예를 들어 Cai W et al., J Nucl Med 48: 304-10 (2007); Nayak T, Brechbiel M, Bioconjug Chem 20: 825-41 (2009), Paudyal P et al., Oncol Rep 22: 115-9 (2009); Qiao J et al., PLoS ONE 6: e18103 (2011); Sano K et al., Breast Cancer Res 14: R61 (2012) 참조). 이러한 제제는 어느 적합한 위치에서라도 본 발명의 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자와 결합, 연결, 및/또는 혼입될 수 있다. 예를 들어, 검출 촉진제의 연결 또는 혼입은 본 발명의 분자의 아미노산 잔기(들)를 통해서 또는 링커(linker) 및/또는 킬레이터(chelator)를 통한 것을 포함하는, 당업계에 공지된 어떤 유형의 연결을 통해 이루어질 수 있다. 제제의 혼입은 선별(screen), 분석, 진단 절차, 및/또는 영상화 기술에서 진단 조성물의 존재를 검출할 수 있는 방법이다.

[0721] [675] 유사하게, 의료 분야에서 통상적으로 사용되는 비-침습적 체내 영상화 기술, 예를 들어: 컴퓨터 단층촬영 영상(CT 스캔), 광학 영상화(직접, 형광, 및 생물발광 영상화를 포함), 자기 공명 영상(MRI), 양전자 방출 단층촬영(PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 초음파, 및 X-선 컴퓨터 단층촬영 영상화와 같이, 당업자에게 공지된 많은 영상화 접근법이 있다.

[0722] VIII. 본 발명의 세포-표적화 분자를 포함하는 약학적 및/또는 진단 조성물의 생산 또는 제조

[0723] [676] 본 발명의 어느 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자 중 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0724] [677] 본 발명의 맥락에서 용어 "용매화합물"은 용질(이 경우에 있어, 본 발명에 따른 단백질성 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염) 및 용매 사이에서 형성된 정의된 화학량론의 복합체를 의미한다. 이와 관련하여 용매는, 예를 들어, 물, 에탄올 또는 아세트산 또는 젖산과 같으나 이에 한정되지는 않는 다른 약학적으로 허용가능한, 전형적인 소-분자 유기 종일 수 있다. 당해 용매가 물일 때, 그러한 용매화합물은 일반적으로 수화물(hydrate)로 지칭된다.

[0725] [678] 본 발명의 폴리펩타이드 및 단백질 또는 그의 염은 전형적으로 치료적으로 유효량의 본 발명의 분자 또는 그의 염을 약학적으로 허용가능한 운반체로 포함하는, 저장 또는 투여를 위해 제조된 약학적 조성물로서 만들어

질 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 운반체"는 어느 표준 약학적 운반체라도 포함한다. 치료 분자로 사용하기 위한 약학적으로 허용가능한 운반체는 약학 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.(A. Gennaro, ed., 1985))에 기재되어 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 운반체"는 어느 그리고 모든 생리학적으로 허용가능한, 즉 호환성, 용매, 분산매, 코팅, 항미생물제, 등장성, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 운반체 또는 희석제는 경구, 직장, 비강 또는 비경구(피하, 근육 내, 정맥 내, 피내, 및 경피 포함) 투여에 적합한 제형으로 사용되는 것들을 포함한다. 모범적인 약학적으로 허용가능한 운반체는 멸균된 주사가능 용액 또는 분산액의 즉석 제조용 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물에서 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 운반체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은), 및 이들의 적합한 혼합물, 올리브유와 같은 식물성 기름, 및 에틸올리에이트와 같은 주사가능 유기 에스터를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은, 코팅 물질의 사용, 분산매의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 특정 구체예에서, 운반체는 정맥 내, 근육 내, 피하, 비경 구, 척추 또는 표피 투여에(예를 들어 주사 또는 주입에 의해) 적합하다. 선택된 투여 경로에 따라, 단백질 또는 다른 약학적 구성요소는 활성 단백질이 특정 투여 경로로 환자에게 투여되었을 때 접할 수 있는 낮은 pH 및 그 외 자연 비활성화 조건의 작용으로부터 화합물을 보호하기 위한 물질로 코팅될 수 있다.

[0726] [679] 본 발명의 약학적 조성물의 제제는 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고 약학 분야에 널리 공지된 어느 방법으로도 제조될 수 있다. 그러한 형태에서, 조성물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 나누어진다. 단위 투약 형태는 포장된 제제일 수 있고, 상기 포장은 제제의 소정의 양을 함유한, 예를 들어 포장된 정제, 캡슐, 및 바이알(vial) 또는 앰플 내 분말일 수 있다. 단위 투약 형태는 또한 캡슐, 카세제(cachet), 또는 정제 그 자체일 수 있거나, 또는 이러한 포장된 형태의 적절한 어느 것이든 될 수 있다. 이는 단일 투여 주사가능 형태, 예를 들어 펜 형태로, 제공될 수 있다. 조성물은 어느 적합한 경로 및 투여 방법을 위해서라도 조제될 수 있다. 피하 또는 경피 투여 방식은 본 명세서에 기재된 치료용 단백질에 특히 적합할 수 있다.

[0727] [680] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물의 존재를 방지하는 것은 살균 절차, 및 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등을 포함하는 것으로 보장될 수 있다. 조성물 내로 당, 염화나트륨 등과 같은 등장제(isotonic agent) 또한 바람직할 수 있다. 그에 더하여, 주사가능 약학 형태의 장기간 흡수(prolonged absorption)는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 포함에 의해 초래될 수 있다.

[0728] [681] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 약학적으로 허용가능한 항산화제를 선택적으로 포함한다. 모범적인 약학적으로 허용가능한 항산화제는 아스코르브 산, 염산 시스테인, 황산수소 나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등과 같은 수용성 항산화제; 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 산화제; 및 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트제이다.

[0729] [682] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 상이한 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자 하나 또는 조합, 또는 상기 중 어느 하나의 에스테르, 염 또는 아미드, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0730] [683] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에서 무균이며 안정적이다. 상기 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 규칙 구조로 제제화될 수 있다. 운반체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜)과 같은 알코올, 또는 어느 적합한 혼합물이라도 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산제의 경우에 원하는 입자 크기의 유지, 및 당업계에 널리 공지된 제제 화학에 따른 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 특정 구체예에서, 등장제, 예를 들어 당 및 만니톨, 소르비톨과 같은 폴리알코올, 또는 염화나트륨이 조성물에 바람직할 수 있다. 주사 가능한 조성물의 장시간 흡수는 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제를 조성물에 포함시키는 것으로 초래될 수 있다.

[0731] [684] 피내 또는 피하 투여에 사용되는 용액 또는 현탁액은 전형적으로: 주사용 물, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 아황산나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아세트산염, 구연산염 또는 인산염과 같은 완충제; 및 예를 들어, 염화나트륨 또는 덱스트로오스와 같

은 긴장-조절제(tonicity adjusting agents)를 하나 이상 포함한다. pH는 염산 또는 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기, 또는 구연산염, 인산염, 아세트산염 등과 같은 완충액으로 조절될 수 있다. 이러한 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다회 투여량 바이알에 봉입될 수 있다.

[0732] [685] 멸균 주사 용액은 필요에 따라, 본 발명의 폴리펩타이드 또는 세포- 표적화 분자를 앞서 언급된 성분 중 하나 또는 그의 조합물과 함께 적절한 용매에 필요량으로 혼입시킨 후 멸균 미세여과를 수행하는 것으로 제조할 수 있다. 분산액은 분산 매질 및 전술한 바와 같은, 다른 성분을 함유하는 살균 매개체로 활성 화합물을 혼입시킴으로써 제조될 수 있다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 멸균-여과된 용액으로부터 어느 추가의 원하는 성분에 더하여 활성 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 냉동-건조(동결 건조)이다.

[0733] [686] 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자의 치료적 유효량이 예를 들어 정맥 내, 피부 또는 피하 주사에 의해 투여되도록 설계되는 경우, 결합제는 무발열원의, 비경구적으로 허용되는 수용액의 형태로 존재할 것이다. 적절한 pH, 등장성, 안정성 등을 고려하여, 비경구적으로 허용되는 단백질 용액을 제조하는 방법은 당업계의 기술 범위 내에 있다. 정맥 내, 피부, 또는 피하 주사를 위한 바람직한 약학적 조성물은 결합제 이외에, 염화나트륨 주사, 링거 주사, 덱스트로오스 주사, 덱스트로오스 및 염화나트륨 주사, 유산을 가한(lactated) 링거 주사, 또는 당업계에 공지된 다른 매개체와 같은 등장성 매개체를 함유할 것이다. 본 발명의 약학적 조성물은 안정제, 방부제, 완충제, 항산화제, 또는 당업자에게 공지된 다른 첨가제 또한 함유할 수 있다.

[0734] [687] 본 명세서의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자는 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 방출 조절형 제제와 같은, 활성 치료제를 속방성(rapid release)으로부터 보호할 수 있는 운반체와 함께 제조될 수 있다. 에틸렌비닐아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락틱산과 같은 생분해성, 생체 적합성 중합체가 사용될 수 있다. 그러한 제제의 제조를 위한 많은 방법은 특허를 받았거나 당업자에게 일반적으로 공지되어 있다(예를 들어 Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems(Robinson J, ed., Marcel Dekker, Inc., NY, U.S., 1978) 참조).

[0735] [688] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물(예를 들어 약학적 및/또는 진단 조성물)은 본 발명의 세포-표적화 분자의 바람직한 체내 분포를 보장하도록 제제화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌(blood-brain) 장벽은 많은 큰 화합물 및/또는 친수성 화합물을 배제한다. 본 발명의 치료용 분자 또는 조성물을 특정 생체 내 위치로 표적화하기 위해, 예를 들어, 특정 세포 또는 기관으로 선택적으로 수송되는 하나 이상의 모이어티를 포함할 수 있는 리포솜 내에서 제제화될 수 있고, 따라서 표적화된 약물 전달을 강화시킨다. 모범적인 표적화 모이어티는 엽산 또는 비오틴; 만노시드; 항체; 계면활성제 단백질 A 수용체; p120 카테닌 등을 포함한다.

[0736] [689] 약학적 조성물은 임플란트 또는 미립자 시스템으로서 사용되도록 고안된 비경구 제제를 포함한다. 임플란트의 예는 에멀젼, 이온 교환 수지, 및 가용성 염 용액과 같은 중합체성 또는 소수성 구성요소로 구성된 데포(depot) 제제이다. 미립자 시스템의 예로는 미세구(microsphere), 미세입자, 나노캡슐, 나노스피어, 및 나노입자가 있다(예를 들어 Honda M et al., Int J Nanomedicine 8: 495-503(2013); Sharma A et al., Biomed Res Int 2013: 960821(2013); Ramishetti S, Huang L, Ther Deliv 3: 1429-45(2012) 참조). 방출 조절형 제제는 예를 들어 리포솜, 폴락사머 407, 및 수산화인회석과 같이 이온에 민감한 중합체를 사용하여 제조될 수 있다.

[0737] <u>IX. 본 발명의 폴리뉴클레오티드, 발현 벡터, 및 숙주 세포</u>

[0738] [690] 본 발명의 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자 외에도, 본 발명의 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자, 또는 그의 기능적 부분을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드도 본 발명의 범위 내에 포함된다. "폴리뉴클레오타이드"라는 용어는 "핵산"이라는 용어와 동일하며, 각각은 하나 이상의: 데옥시리보핵산(DNA)의 중합체, 리보핵산(RNA)의 중합체, 뉴클레오타이드 유사체를 사용하여 생성된 이들 DNA 또는 RNA의 유사체, 및 이들의 유도체, 단편 및 상동체를 포함한다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 단일-, 이중-, 또는 삼중- 가닥일 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 예를 들어, RNA 코돈의 제3 위치에서 허용되는 것으로 알려진 워블(wobble)을 고려하면서, 상이한 RNA 코돈과 동일한 아미노산을 인코딩하는, 모범적인 단백질을 인코딩할 수 있는 모든 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것으로 구체적으로 개시되어 있다(Stothard P, Biotechniques 28: 1102-4 (2000) 참조).

[0739] [691] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자, 또는 이의 단편 또는 유도체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 제공한다. 폴리뉴클레오타이드는 예를 들어, 본 발명의

폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자의 아미노산 서열 중 하나를 포함하는 폴리펩타이드와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 이상 동일한 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 본 발명은 또한 엄격한 조건하에서 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 어느 그러한 서열의 안티센스(antisense) 또는 보체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드와 혼성화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[0740] [692] 본 발명의 분자의 유도체 또는 유사체(예를 들어, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 이를 포함하는 세포-표적화 분자)는 예를 들어 동일한 크기의 폴리뉴클레오타이드(또는 폴리펩타이드) 서열에 대해 적어도 약 45%, 50%, 70%, 80%, 95%, 98%, 또는 심지어 99%의 동일성(80-99%의 바람직한 동일성을 가짐)을 갖는, 또는 당업계에 공지된 컴퓨터 상동 프로그램에 의해 수행되는 정렬된 서열과 비교할 때, 그 중에서도 폴리뉴클레오티드(또는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자)에 대해 실질적으로 상동인 영역을 갖는 폴리뉴클레오티드(또는 폴리펩타이드) 분자를 포함한다. 모범적인 프로그램은 Smith T, Waterman M, Adv Appl Math 2:482-9 (1981)의 알고리즘을 사용하는, 기본 설정을 사용하는 GAP 프로그램(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for UNIX, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison, WI, U.S.)이다. 또한 엄격한 조건, 및 이하에서 본 발명의 세포 표적화 단백질을 인코딩하는 서열의 보체에 혼성화할 수 있는 폴리뉴클레오티드가 포함된다(예를 들어, Ausubel F et al., Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley & Sons, New York, NY, U.S., 1993) 참조). 엄격한 조건은 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어, Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley & Sons, NY, U.S., Ch.Sec. 6.3.1-6.3.6 (1989))에서 찾을 수 있다.

[0741] [693] 또한 본 발명은 본 발명의 범위 내의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자를 인코딩할 수 있는 폴리뉴클레오티드는 발현 벡터를 생산하기 위해 당업계에 공지된 물질 및 방법을 사용하여, 박테리아 플라스미드, 바이러스 벡터 및 파지 벡터를 포함하는, 공지된 벡터에 삽입될 수 있다. 이러한 발현 벡터는 선택된 것의 어느 숙주 세포 또는 무세포 발현 시스템(예를 들어 pTxb1 및 pIVEX2.3) 내에서 본 발명의 의도된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적 분자의 생산을 지원하는데에 필요한 폴리뉴클레오티드를 포함할 것이다. 특정 유형의 숙주 세포 또는 무세포 발현 시스템과 함께 사용하기 위한 발현 벡터를 포함하는 특정 폴리뉴클레오타이드는 당업자에게 잘 알려져 있고, 통상적인 실험을 사용하여 결정될 수 있거나, 그리고/또는 구매될 수 있다.

[0742] [694] 본 명세서에 사용된 "발현 벡터"란 용어는, 하나 이상의 발현 유닛을 포함하는 선형 또는 원형 폴리뉴클레오티드를 의미한다. "발현 유닛"이란 용어는 관심 폴리펩타이드를 인코딩하고 숙주 세포에서 핵산 세그먼트(segment)의 발현을 제공할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 세그먼트를 의미한다. 발현 유닛은 전형적으로 전사 촉진자, 관심 폴리펩타이드를 인코딩하는 오픈 리딩 프레임(open reading frame), 및 전사 종결인자를 포함하고, 이들은 모두 작동 가능한 형태이다. 발현 벡터는 하나 이상의 발현 유닛을 함유한다. 따라서, 본 발명과 관련하여, 단일 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자를 인코딩하는 발현 벡터는 단일 폴리펩타이드 사슬에 대한 적어도 하나의 발현 유닛을 포함하는 반면, 예를 들어 2 이상의 폴리펩타이드 사슬(예를 들어 V_L 도메인을 포함하는 하나의 사슬 및 독소 작동체 폴리펩타이드에 연결된 V_H 도메인을 포함하는 제2 사슬)을 포함하는 단백질은 단백질의 2개의 폴리펩타이드 사슬 각각에 하나씩, 적어도 2개의 발현 유닛을 포함한다. 본 발명의 다중-사슬 세포-표적화 단백질의 발현을 위해, 각 폴리펩타이드 사슬에 대한 발현 유닛은 상이한 발현 벡터 상에도 개별적으로 함유될 수 있다(예를 들어 각각의 폴리펩타이드 사슬에 대한 발현 벡터가 도입된 단일 숙주 세포로 발현될 수 있다).

[0743] [695] 폴리펩타이드 및 단백질의 일시적 또는 안정적인 발현을 지시할 수 있는 발현 벡터는 당업계에 공지되어 있다. 발현 벡터는 일반적으로 이종 신호 서열 또는 펩타이드, 복제 기점, 하나 이상의 마커 유전자, 증강인자 요소, 촉진자, 및 전사 종결 서열 중 하나 이상을 포함하지만 이에 한정되지는 않고, 이들 각각은 당업계에 공지되어 있다. 사용될 수 있는 선택적 조절 제어 서열, 통합 서열, 및 유용한 마커는 당업계에 공지되어 있다.

[0744] [696] "숙주 세포"란 용어는 발현 벡터의 복제 또는 발현을 지원할 수 있는 세포를 의미한다. 숙주 세포는 *E.coli*와 같은 원핵 세포 또는 진핵 세포(예를 들어 효모, 곤충, 양서류, 조류 또는 포유류 세포)일 수 있다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 세포-표적화 분자를 생산할 수 있는 숙주 세포주의 생성 및 분리는 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

[0745] [697] 본 발명의 범위 내의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및/또는 단백질은 숙주 세포의 더 나은 최적 발현과 같은 바람직한 특성을 달성하는데 보다 적합하게 할 수 있는 하나 이상의 아미노산 변경 또는 하나 이상의 아미

노산을 결실 또는 삽입에 의해 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 및/또는 단백질성 구성요소를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 변형하는 것으로 생산된, 본 명세서에 기술된 폴리펩타이드 및 분자의 변종 또는 유도체일 수 있다.

[0746] X. 고체 기질 상에 고정된 본 발명의 분자

[0747] [698] 본 발명의 특정 구체예는 고체 기질 상에 고정된 본 발명의 분자(예를 들어 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적화 분자, 융합 단백질, 또는 폴리뉴클레오티드), 또는 그의 어느 작동체 단편이라도 포함한다. 본 명세서에서 고려되는 고체 기질은 마이크로비드, 나노입자, 중합체, 매트릭스 물질, 마이크로어레이, 마이크로타이터 플레이트, 또는 당업계에 공지된 어느 고체 표면이라도 포함하지만, 이에 한정되지 않는다(예를 들어 US 7,771,955 참조). 이러한 구체예에 따라, 본 발명의 분자는 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여, 예를 들어, 비드, 입자, 또는 플레이트와 같은, 고체 기질에 공유결합 또는 비공유결합될 수 있다(예를 들어 Jung Y et al., Analyst 133: 697-701 (2008) 참조). 본 발명의 고정된 분자는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 스크리닝하는데에 사용될 수 있다(예를 들어 Bradbury A et al., Nat Biotechnol 29: 245-54 (2011); Sutton C, Br J Pharmacol 166: 457-75 (2012); Diamante L et al., Protein Eng Des Sel 26: 713-24(2013); Houlihan G et al., J Immunol Methods 405: 47-56 (2014) 참조).

[0748] [699] 본 발명의 분자가 고정될 수 있는 고체 기질의 비-제한적인 예는 마이크로비드, 나노입자, 중합체, 나노중합체, 나노튜브, 자성비드, 상자성비드, 초상자성비드, 스트렙타비딘으로 코팅된 비드, 역상(reverse-phase) 자성 비드, 카르복시 말단 비드, 하이드라진 말단 비드, 실리카(나트륨 실리카) 비드 및 이미노디아세트산(IDA)-변형 비드, 알데하이드-변형 비드, 에폭시-활성화된 비드, 디아미노디프로필아민(DADPA)-변형 비드(1차 아민 표면 그룹을 갖는 비드), 생분해성 중합체 비드, 폴리스티렌 기질, 아미노-폴리스티렌 입자, 카르복시-폴리스티렌 입자, 에폭시-폴리스티렌 입자, 다이메틸아미노-폴리스티렌 입자, 하이드록시-폴리스티렌 입자, 착색 입자, 유동세포 분석 입자, 설포네이트-폴리스티렌 입자, 니트로셀룰로오스 표면, 강화된 니트로셀룰로오스 막(membrane), 나일론 막, 유리 표면, 활성화된 유리 표면, 활성화된 석영 표면, 폴리비닐리덴 다이플루오라이드(PVDF) 막, 폴리아크릴아마이드-기반 기질, 폴리-비닐 클로라이드 기질, 폴리-메틸 메타크릴레이트 기질, 폴리(디메틸 실록세인) 기질, 및 공유 결합을 형성할 수 있는 광반응성 종(예를 들어, 나이트렌, 카르빈, 및 케틸 라디칼과 같은)을 포함하는 광중합체가 포함된다. 본 발명의 분자가 고정될 수 있는 고체 기질의 다른 예는 예를 들어, 세포 표면, 파지, 및 바이러스 입자와 같은 분자 표시 시스템에 일반적으로 사용되는 것이다.

[0749] XI. 전달 장치 및 키트

[0750] [700] 특정 구체예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상에게 전달하기 위한, 본 발명의 물질의 하나 이상의 조성물, 예를 들어 약학적 조성물 또는 진단 조성물을 포함하는 장치에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 하나 이상의 조성물을 포함하는 전달 장치는 정맥 내, 피하, 근육 내 또는 복강 내 주입; 경구 투여; 경피 투여; 폐 또는 점막 투여; 임플란트, 삼투 펌프, 카트리지 또는 마이크로 펌프에 의한 투여; 또는 당업자에 의해 인식되는 다른 수단을 포함하는, 다양한 전달 방법으로 본 발명의 물질의 조성물을 환자에게 투여하는데에 사용될 수 있다.

[0751] [701] 또한 본 발명의 범위 내에는 본 발명의 물질의 적어도 하나의 조성물을 포함하는 키트, 및 선택적으로 사용을 위한 포장 및 사용설명서가 있다. 키트는 약물 투여 및/또는 진단 정보 수집에 유용할 수 있다. 본 발명의 키트는 선택적으로 적어도 하나의 추가 시약(예를 들어, 표준, 마커 등)을 포함할 수 있다. 키트에는 일반적으로 키트 내용의 의도된 용도를 나타내는 라벨이 포함된다. 키트는 샘플 또는 대상으로부터 세포 유형(예를 들어 종양 세포)을 검출하거나, 환자가 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 화합물, 조성물, 또는 본 발명의 관련 방법을 사용하는 치료 전략에 반응하는 군에 속하는지 여부를 진단하기 위한 시약 및 기타 도구를 더 포함할 수 있다.

[0752] XII. 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 그의 약학적 및/또는 진단 조성물을 사용하는 방법

[0753] [702] 일반적으로, 본 발명의 목적은 특정 암, 종양, 성장 이상, 면역 장애, 또는 본 명세서에서 언급된 또 다른 병리학적 질환와 같은, 질병, 장애, 및 질환의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있는, 약리학적 활성제뿐만 아니라, 이를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다. 따라서, 본 발명은 세포의 표적 사멸, 표적된 세포 내로의 추가적인 외인성 물질 전달, 표적된 세포의 내부 표지, 진단 정보 수집, 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시 경로로의 T-세포 에피토프 전달, 및 본 명세서에 기재된 질병, 장애, 및 질환를 치료하기 위한 본 발명의 폴리펩타이드, 세포-표적화 분자, 및 약학적 조성물의 사용 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 암, 암 개시,

종양 개시, 전이, 및/또는 질병 재발을 예방 또는 치료하는데에 사용될 수 있다.

[0754] [703] 특히, 당업계에 현재 공지된 제제, 조성물, 및/또는 방법과 비교하여 특정 이점을 갖는 약리학적 활성제, 조성물, 및/또는 방법을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다. 따라서, 본 발명은 특정 단백질 서열을 갖는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자 및 그의 약학적 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들어, SEQ ID NO: 6-354 및 370-513의 어느 아미노산 서열이라도 하기의 방법에서, 또는 예를 들어, WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/138435, WO 2015/138452, WO 2015/113005, WO 2015/113007, WO 2015/191764, US20150259428, 62/168,758, 62/168,759, 62/168,760, 62/168,761, 62/168,762, 62/168,763, 및 PCT/US2016/016580에 기재된 것과 같은 다양한 방법들에서 구체적으로 세포-표적화 분자의 구성요소로서 사용될 수 있다.

[0755] [704] 본 발명은 시험관 내 또는 체내에서, 상기 세포를 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적 분자, 또는 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 세포 사멸 방법을 제공한다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적화 분자, 및 약학적 조성물은 물질의 청구된 조성물 중 하나를 하나의 세포 또는 세포들에 접촉시킬 경우 특정 세포 유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 암 세포, 감염된 세포, 및/또는 혈구(hematological cells)를 포함하는 혼합물과 같은, 상이한 세포 유형의 혼합물에서 특정 세포 유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 상이한 세포 유형의 혼합물에서 암세포를 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포독성 시가 세포-표적 분자, 또는 약학적 조성물은 이식-전(pre-transplantation) 조직과 같은, 상이한 세포 유형의 혼합물에서 특정 세포 유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적화, 분자 또는 약학적 조성물은 치료 목적을 위해 투여-전 조직 물질과 같은, 세포 유형의 혼합물에서 특정 세포 유형을 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 바이러스 또는 미생물에 의해 감염된 세포를 선택적으로 사멸시키거나, 그렇지 않으면 세포 표면 생체분자와 같은, 특정 세포외 표적 생체분자를 발현하는 세포를 선택적으로 사멸시키는데에 사용될 수 있다. 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적화 분자, 및 약학적 조성물은 예를 들어, 시험관 내 또는 체내에서 조직으로부터 원하지 않는 세포 유형을 고갈시키는 용도, 이식편대숙주를 치료하기 위해 면역 반응을 조절하는 용도, 항바이러스제로서의 용도, 항기생충제로서의 용도, 및 이식 조직으로부터 원하지 않는 세포 유형을 제거하는 용도를 포함하는 다양한 용도를 갖는다.

[0756] [705] 특정 구체예에서, 본 발명의 특정 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적화 분자, 및 약학적 조성물은, 단독으로 또는 다른 화합물 또는 약학적 조성물과 조합하여, 치료를 필요로 하는 환자와 같은 대상에서 시험관 내 또는 체내 세포의 집단에 투여될 때 강력한 세포-사멸 활성을 나타낼 수 있다. 특정 세포 유형에 고친화성 결합 영역을 사용하여 효소적으로 활성인 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드 및/또는 T-세포 에피토프의 전달을 표적화함으로써, 세포-사멸 활성은 특정 암 세포, 신생 세포, 악성종양 세포, 비-악성종양 세포, 및/또는 감염된 세포와 같이, 유기체 내의 특정 세포 유형을 특이적으로 그리고 선택적으로 사멸시키는 것으로 제한될 수 있다.

[0757] [706] 본 발명은 필요로 하는 환자에서 세포를 사멸시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 환자에게 적어도 하나의 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0758] [707] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 이의 약학적 조성물은 암 또는 종양 세포와 물리적으로 결합된 것으로 발견된 세포외 생체분자를 표적화함으로써 환자의 암세포를 사멸시키는데에 사용될 수 있다. "암세포" 또는 "암성 세포(cancerous)"라는 용어는 비정상적으로 촉진 및/또는 제한되지 않은 방식으로 성장하고 분화하는 다양한 종양 세포를 의미하고 당업자에게는 명백한 의미일 것이다. "종양 세포"라는 용어는 악성 및 비-악성 세포를 모두 포함한다. 일반적으로 암 및/또는 종양은 치료 및/또는 예방에 적합한 질병, 장애, 또는 질환으로 정의될 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물로부터 이익을 얻을 수 있는 암세포 및/또는 종양 세포로 구성된 암 및 종양(악성 또는 비-악성)은 당업자에게 명백할 것이다. 신생 세포는 제한되지 않은 성장, 분화 부족, 국소 조직 침범, 혈관형성 및 전이 중 하나 이상과 흔히 관련된다. 특정 암세포 및/또는 종양 세포를 표적으로 하는 본 발명의 방법 및 조성물로부터 이익을 얻을 수 있는 암 및/또는 종양(악성 또는 비-악성)으로 인한 질병, 장애, 및 질환은 숙련자에게 명백할 것이다.

[0759] [708] 본 발명의 세포-표적화 분자 및 조성물의 특정 구체예는 일반적으로 천천히 분열하고 화학요법 및 방사선과 같은 암 치료에 내성이 있는 암 줄기 세포, 종양 줄기 세포, 악성-전(pre-malignant) 암-개시 세포, 및 종양

-개시 세포를 사멸시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML)은 AML 줄기 세포 및/또는 휴면 AML 전구 세포를 사멸시키는 것으로 본 발명으로 치료할 수 있다(예를 들어 Shlush L et al., Blood 120: 603-12 (2012) 참조). 암 줄기 세포는 흔히 본 발명의 세포-표적화 분자의 특정 구체예의 특정 결합 영역의 표적이 될 수 있는, 예를 들어, 본 명세서에 열거된 CD44, CD200, 등과 같은, 세포 표면 표적을 과발현한다(예를 들어 Kawasaki B et al., Biochem Biophys Res Commun 364: 778-82 (2007); Reim F et al., CancerRes 69: 8058-66 (2009) 참조).

[0760] [709] 작용의 시가 독소 A 서브유닛 기반 메커니즘으로 인해, 본 발명의 물질의 조성물은 예를 들어, 화학요법, 면역요법, 방사선, 줄기세포 이식, 및 면역 체크포인트 억제제와 같은, 다른 치료제의 조합, 또는 보완적인 방식으로 더 효과적으로 사용되거나, 그리고/또는 화학내성/방사선-내성 및/또는 휴식기(resting) 종양 세포/종양 개시 세포/줄기세포에 대해 효과적일 수 있다. 유사하게, 본 발명의 물질의 조성물은 동일한 질병, 장애, 또는 질환에 대한 동일한 에피토프 상에, 비-중첩, 또는 상이한 표적 이외의 것을 표적으로 하는 다른 세포-표적화된 치료법과 병용하는 방법으로 보다 효과적으로 사용될 수 있다.

[0761] [710] 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 이의 약학적 조성물의 특정 구체예는, 면역 세포와 물리적으로 결합된 것으로 발견된 세포외 생체분자를 표적화함으로써 환자의 면역 세포(건강하든 또는 악성이든)를 사멸시키는데에 사용될 수 있다.

[0762] [711] 환자 세포 집단(예를 들어 골수)으로부터 악성, 신생, 또는 그렇지 않더라도 원하지 않는 T-세포 및/또는 B-세포를 제거(purging)하고 그 뒤에 T-세포 및/또는 B-세포가 제거된 물질을 환자에게 재주입하기 위한 목적으로, 본 발명의 분자, 또는 그의 약학적 조성물을 사용하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다(예를 들어 van Heeckeren Wet al., Br J Haematol 132: 42-55 (2006);(예를 들어 Alpdogan O, van den Brink M, Semin Oncol 39: 629-42 (2012) 참조).

[0763] [712] 환자로부터 제거된 분리된 세포 집단으로부터 T-세포 및/또는 B-세포의 체외 제거를 목적으로, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 이의 약학적 조성물을 이용하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다. 하나의 비-제한적인 예시에서, 본 발명의 세포-표적화 분자는 장기 및/또는 조직 이식 거부의 예방 방법에 사용될 수 있고, 이에서 장기로부터 기증자 T-세포 및/또는 B-세포를 제거하기 위해 기증 장기 또는 조직은 이식 전에 본 발명의 세포독성, 세포-표적화 분자 또는 그의 약학적 조성물로 관류(perfused)된다(예를 들어 Alpdogan O, van den Brink M, Semin Oncol 39: 629-42 (2012) 참조).

[0764] [713] 골수 및/또는 줄기세포 이식을 받는 환자에서, 이식편대숙주 질환, 및 내성의 유도에 대한 예방으로서 기증 세포 집단으로부터 T-세포 및/또는 B-세포를 제거하는 목적으로, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 이의 약학적 조성물을 이용하는 것 또한 본 발명의 범위 내에 있다(예를 들어 van Heeckeren W et al., Br J Haematol 132: 42-55 (2006); (예를 들어 Alpdogan O, van den Brink M, Semin Oncol 39: 629-42 (2012) 참조) 참조)).

[0765] [714] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적 조성물의 특정 구체예에서, 감염된 세포와 물리적으로 결합된 것으로 발견된 세포외 생체분자를 표적화함으로써 환자의 감염된 세포를 사멸시키는데에 사용될 수 있다.

[0766] [715] 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적 조성물의 특정 구체예에서, 유전자자리의 유지를 강화하기 위한 면역 시스템을 활성화하기 위해 비-자기, T-세포 에피토프-펩타이드 제시 세포로 척삭동물 내의 유전자자리를 "시딩(seed)"하는데에 사용될 수 있다. 본 발명의 이러한 "시딩" 방법의 특정의 또 다른 구체예에서, 유전자자리는 종양 덩어리(tumor mass) 또는 감염된 조직 부위이다. 본 발명의 이러한 "시딩" 방법의 바람직한 구체예에서, 비-자기, T-세포 에피토프-펩타이드는 세포-표적화 분자의 표적 세포에 의해 아직 제시되지 않은 펩타이드, 표적 세포에 의해 발현되는 어느 단백질 내에도 존재하지 않는 펩타이드, 표적 세포의 단백질체(proteom) 또는 전사체 내에 존재하지 않는 펩타이드, 시딩될 부위의 세포외 미세환경에 존재하지 않는 펩타이드, 및 종양 덩어리에 존재하지 않는 펩타이드 또는 표적화할 수 있는 감염 조직 부위로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0767] [716] 이 "시딩" 방법은 작동체 T 세포에 의한 인식 및 하류(downstream) 면역 반응의 활성화를 위해 하나 이상의 MHC 클래스 I 제시된 T-세포 에피토프로 척삭동물 내에서 하나 이상의 표적 세포를 표지하는 기능을 한다. 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포 내재화, 세포내 라우팅, 및 T-세포 에피토프 전달 기능을 이용함으로써, 전달된 T-세포 에피토프를 보이는(display) 표적 세포는 숙주 T-세포에 의한 제시하는 표적 세포의 인식을 유발하고 및 CTL에 의한 표적-세포-사멸을 포함하는 면역 반응을 더 유발하기 위해 이용된다. 본 발명의 세포-표적화

분자를 사용하는 이러한 "시딩(seeding)" 방법은 세포-표적화 분자-전달 T-세포 에피토프(들)의 존재 유무에 관계없이, 예를 들어 종양 덩어리 또는 감염된 조직 부위와 같은, 시딩된 미세환경 내에서 세포를 공격하기 위한 적응적 면역 반응을 유도함으로써 일시적인 예방접종-효과를 제공할 수 있다. 이 "시딩" 방법은 또한 척삭동물 내의 표적 세포 집단, 종양 덩어리, 및/또는 감염된 조직 부위에 대한 면역-내성의 파괴를 유도할 수 있다.

[0768] [717] 하나 이상의 항원성 및/또는 면역원성 에피토프로 척삭동물 내 유전자자리의 시딩을 포함하는 본 발명의 특정 방법은 예를 들어, 본 발명의 조성물과 사이토킨, 박테리아 생성물, 또는 식물 사포닌과 같은 하나 이상의 면역 보강제의 동시-투여와 같이, 특정 항원에 대한 면역 반응을 자극하기 위해, 국소적으로 또는 전신적으로 투여되는, 면역 보강제의 투여와 조합될 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 면역 보강제의 다른 예는 예를 들어, 백반(alums), 수산화알루미늄, 광물유, 스쿠알렌, 파라핀유, 땅콩기름, 및 티메로살과 같은, 알루미늄 염 및 기름을 포함한다.

[0769] [718] 추가적으로, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 적어도 하나의 세포-표적화 분자, 또는 그의 약학적 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자의 질병, 장애, 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법을 사용하여 치료할 수 있는 예상되는 질병, 장애, 및 질환은 암, 악성 종양, 비-악성 종양, 성장 이상, 면역 장애, 및 미생물 감염을 포함한다. 본 발명의 조성물의 "치료적 유효 투여량"의 투여는 질병 증상의 중증도의 감소, 질병 증상이 없는 기간의 빈도 및 기간의 증가, 또는 질병 고통으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 야기할 수 있다.

[0770] [719] 본 발명의 조성물의 치료적 유효량은 투여 경로, 유기체의 유형, 및 고려 중인 특정 환자의 신체적 특징에 좌우될 것이다. 이러한 요인과 이러한 양을 결정하는 것과의 관계는 의학 분야의 숙력된 의사에게 널리 알려져 있다. 이 양 및 투여 방법은 최적의 효능을 달성하도록 맞출 수 있고, 체중, 식습관, 동시에 투여되는 약(concurrent medication) 및 그 외의 의료 기술 분야의 당업자에게 공지된 것과 같은 요인에 좌우될 수 있다. 인간에게 쓰이기 위해 가장 적합한 투약량 및 투약요법은 본 발명에 의해 얻어진 결과로 유도(guide)될 수 있고, 적절히 설계된 임상 시험에서 확인될 수 있다. 효과적인 투여량 및 치료 프로토콜은 실험동물에서 낮은 투여량으로 시작한 다음 효과를 모니터하면서 투여량을 증가시키고, 투여요법을 체계적으로 변화시키는 통상적인 수단에 의해 결정될 수 있다. 주어진 대상에 대한 최적의 투여량을 결정할 때 임상의에 의해 많은 요인들이 고려될 수 있다. 이러한 고려사항은 숙련자에게 공지되어 있다.

[0771] [720] 허용가능한 투여 경로는 에어로졸, 장, 비강, 안과, 구강, 비경구, 직장, 질, 또는 경피(예를 들어 크림, 겔 또는 연고의 국소 투여, 또는 경피 패치(transdermal patch)에 의해)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 기술분야에서 공지된 어느 투여 경로라도 의미할 수 있다. "비경구 투여"는 전형적으로 안와하의, 주입(infusion), 동맥내의, 낭내의, 심장내의, 피내의, 근육내의, 복강내의, 폐내의, 척수내의, 흉골내의, 척추 강내의, 자궁내의, 정맥내의, 지주막하, 피막하, 피하, 점막경유, 또는 기관경유 투여를 포함하는, 의도된 활성 부위에서의 주입 또는 전달(communication)과 관련된다.

[0772] [721] 본 발명의 약학적 조성물의 투여를 위해, 투여량 범위는 일반적으로 대상의 체중의 약 0.001 내지 10mg/kg, 그리고 더 일반적으로는 0.001 내지 0.5㎎/㎏일 것이다. 모범적인 투여량은 0.01㎎/㎏ 체중, 0.03㎎/㎏ 체중, 0.07㎎/㎏ 체중, 0.9㎎/㎏ 체중 또는 0.1㎎/㎏ 체중 또는 0.01 내지 0.1㎎/㎏의 범위 내일 수 있다. 모범적인 치료법은 1일에 1회 또는 2회 투여, 또는 1주에 1회 또는 2회 투여, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 1개월에 1회, 2 또는 3개월에 1회 또는 3 내지 6개월에 1회 투여이다. 특정 환자에 대한 치료효과를 극대화하기 위해, 숙련된 의료 전문가가 필요에 따라 투여량을 선택하고 재조정할 수 있다.

[0773] [722] 본 발명의 약학적 조성물은 전형적으로 동일한 환자에게 여러 번 투여될 것이다. 단일 투여량 사이의 간격은, 예를 들어, 2일 내지 5일, 매주, 매월, 2 또는 3개월마다, 6개월마다, 또는 1년마다가 될 수 있다. 투여 간격은 또한 대상 또는 환자의 혈중 농도 또는 그 외 마커를 조절하는 것을 기준으로, 불규칙할 수 있다. 본 발명의 조성물에 대한 투여 요법은 조성물을 2 내지 4주에 6회 투여한 다음, 3㎎/㎏ 체중 또는 1㎎/㎏ 체중으로 3달마다 투여하는 조성물을 사용하여 1㎎/㎏ 체중 또는 3㎎/㎏ 체중의 정맥 내 투여를 포함한다.

[0774] [723] 본 발명의 약학적 조성물은 당업계에 공지된 다양한 방법 중 하나 이상을 사용하여, 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 숙련자가 알 수 있는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 투여 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물에 대한 투여 경로는 예를 들어 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척추, 또는 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것과 같은 그 외 비경구 투여 경로를 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 국소, 상피 또는 예를 들어, 비강내, 경구, 질내, 직장내, 혀 밑, 또는 국소적인 것 같은 점막 투여 경로와 같이, 비-경구적 경로에 의해 투여될

수 있다.

[0775] [724] 본 발명의 치료용 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 당업계에 공지된 하나 이상의 다양한 의료 장치로 투여될 수 있다. 예를 들어, 하나의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 무바늘(needleless) 피하 주사 장치로 투여될 수 있다. 본 발명에 유용한 공지된 임플란트 및 모듈의 예는 당업계에 알려진 것으로, 예를 들어, 제어된 속도 전달을 위한 이식형 미세 주입펌프; 피부를 통해 투여하기 위한 장치; 정확한 주입 속도로 전달하기 위한 주입펌프; 지속적인 약물 전달을 위한 가변유동 이식형 주입장치; 및 삼투성 약물 전달 시스템을 포함한다. 이들 및 다른 임플란트, 전달 시스템, 및 모듈은 숙련자에게 공지되어 있다.

[0776] [725] 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제 또는 진단제와 조합하여 투여될 수 있다. 병용 요법은 치료하고자하는 특정 환자, 질병 또는 질환에 기초하여 선택된 적어도 하나의 다른 치료제와 조합된, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 이의 약학적 조성물을 포함할 수 있다. 다른 이러한 제제의 예는 특히 세포독성의 항암 또는 화학요법제, 항염증제 또는 항증식제, 항균제 또는 항바이러스제, 성장 인자, 사이토카인, 진통제, 치료적으로 활성인 소분자 또는 폴리펩타이드, 단쇄 항체, 고전(classical) 항체 또는 그 단편, 또는 하나 이상의 신호전달 경로를 조절하는 핵산 분자, 및 치료 또는 예방 치료 요법을 보완하거나 그 외에 유익할 수 있는 유사한 조절 치료 분자를 포함한다.

[0777] [726] 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물로 환자를 치료하는 것은 표적 세포의 세포 사멸 및/또는 표적 세포의 성장 억제를 바람직하게 유도한다. 이와 같이, 본 발명의 세포독성, 세포-표적화 분자, 및 이들을 포함하는 약학적 조성물은, 특히 암, 종양, 기타 성장 이상, 면역 장애, 및 감염된 세포와 같은, 표적 세포의 사멸 또는 제거가 유익할 수 있는 다양한 병리학적 장애의 치료 방법에 유용할 것이다. 본 발명은 세포 증식을 억제하고, 종양 형성, 과민성 B-세포, 및 과민성 T-세포를 포함하는 세포 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0778] [727] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물은 암, 종양(악성 및 비-악성), 성장 이상, 면역 장애, 및 미생물 감염을 치료 또는 예방하는데에 사용될 수 있다. 또 다른 측면에서, 상기 체외 방법은 상기 체내 방법과 조합하여 골수 이식 수용자에서의 거부반응을 치료 또는 예방하고, 면역학적 내성을 달성하는 방법을 제공할 수 있다.

[0779] [728] 특정 구체예에서, 본 발명은 인간과 같은, 포유동물 대상에서 악성종양 또는 신생물 및 기타 혈구 관련 암을 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 세포독성 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0780] [729] 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물은 예를 들어, 원하지 않는 T-세포를 제거하는 용도, 이식편대숙주를 치료하기 위해 면역 반응을 조절하는 용도, 항바이러스제로서의 용도, 항균제로서의 용도, 및 원하지 않는 세포 유형의 이식 조직 제거를 포함하는 다양한 용도를 갖는다. 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물은 일반적으로 항-신생물제이며, 이는 성장을 억제하고 그리고/또는 암 또는 종양 세포의 사멸을 유발함으로써 신생 또는 악성 세포의 발달, 성숙, 또는 확산을 치료 및/또는 예방할 수 있음을 의미한다.

[0781] [730] 특정 구체예에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물은 예를 들어 백혈병, 림프종, 골수종, 인간 면역결핍 바이러스-관련 질환, 아밀로이드증, 용혈성 요독증후군, 다발 동맥염, 패혈성 쇼크, 크론병, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 궤양성 대장염, 건선, 천식, 쇼그렌 증후군, 이식편대숙주 질환, 이식 거부반응, 당뇨병, 혈관염, 경피증, 전신 홍반성 루푸스와 같은, B-세포-, 혈장 세포- 또는 항체- 매개 질병 또는 장애를 치료하는데에 사용된다.

[0782] [731] 또 다른 측면에서, 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물의 특정 구체예는 항균제이며, 이는 즉 바이러스, 박테리아, 곰팡이, 프리온(prion), 또는 원생동물에 의해 야기되는 것과 같은, 미생물성 병원성 감염의 획득, 발달, 또는 결과를 치료 및/또는 예방할 수 있음을 의미한다.

[0783] [732] 환자의 T-세포 또는 B-세포를 사멸시키기 위해 환자에게, 본 발명의 세포-표적화 분자, 또는 이의 약학적 조성물을 투여함으로써 T-세포 또는 B-세포에 의해 매개되는 질병 또는 질환에 대한 예방 또는 치료를 제공하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 용도는 이식된 물질, 예를 들어 인간 또는 비-인간의 공급원에 관계없이, 골수 이식, 줄기세포 이식, 조직 이식, 또는 장기 이식을 위한 환자의 준비 또는 전 처치(conditioning)와 양립할 수 있다.

[0784] [733] 본 발명의 세포독성 세포-표적화 분자 또는 약학적 조성물을 사용하여 표적화된 숙주 T-세포의 세포-사멸을 통한 이식편대숙주 질환의 예방 또는 치료를 위해 골수 수용체를 제공하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0785] [734] 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물의 특정 구체예는 치료적 유효량의 본 발명의 세포-표적화 분자 및/또는 약학적 조성물을 필요로 하는, 환자에게, 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법에서 사용될 수 있다. 본 발명의 방법의 특정 구체예에서, 치료되는 암은 골암(다발성 골수종 또는 유잉 육종과 같은), 유방암, 중추/말초 신경계 암(뇌암, 신경섬유종증, 또는 교아종과 같은), 소화기암(위암 또는 대장암과 같은), 생식세포암(난소암 및 고환암과 같은), 선암(췌장암, 부갑상선암, 크롬친화성세포종, 침샘암, 또는 갑상선암과 같은), 두경부암(비인두암, 구강암, 또는 인두암과 같은), 혈액암(백혈병, 림프종, 골수종과 같은), 신장-요로암(신장암 및 방광암과 같은), 간암, 폐/흉막암(중피종, 소세포 폐암종, 또는 비-소세포 폐암종과 같은), 전립선암, 육종(혈관육종, 섬유육종, 카포시 육종, 또는 활막육종과 같은), 피부암(기저 세포암, 편평상피암, 또는 흑색종과 같은), 및 자궁암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0786] [735] 본 발명의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물의 특정 구체예는 본 발명의 치료적 유효량의 세포-표적화 분자 및 약학적 조성물을 필요로 하는, 환자에게, 투여하는 것을 포함하는 면역 장애 치료 방법에서 사용될 수 있다. 본 발명의 방법의 특정 구체예에서, 면역 장애는 아밀로이드증, 강직성 척추염, 천식, 크론병, 당뇨병, 이식 거부반응, 이식편대숙주 질환, 하시모토 갑상선염, 용혈성 요독 증후군, HIV-관련 질병, 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 다발동맥염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 피부경화증, 패혈성 쇼크, 쇼그렌 증후군, 궤양성 대장염, 및 혈관염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병과 연관된 염증과 관련된 것이다.

[0787] [736] 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자를 암, 종양, 기타 성장 이상, 면역 장애, 및/또는 미생물 감염의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물 또는 약제의 구성요소로 사용하는 것이 있다. 예를 들어, 환자의 피부 상에 존재하는 면역 장애는 염증을 감소시키기 위한 노력으로 그러한 약제로 치료될 수 있다. 다른 예에서, 피부 종양은 종양 크기를 감소시키거나 종양을 완전히 제거하기 위한 노력으로 그러한 약제로 치료할 수 있다.

[0788] [737] 본 발명의 특정 세포독성 세포-표적화 분자, 및 그의 조성물은, 면역 정신적 상해 및 신경 추적과 같은 분자 신경외과 수술 분야에 사용될 수 있다(검토를 위해, Wiley R, Lappi D, Adv Drug Deliv Rev 55: 1043-54 (2003) 참조). 예를 들어, 표적화 도메인은 신경 회로 특이적 G-단백질 결합 수용체와 같은, 신경 표면 수용체에 결합하는 것으로 특정 신경 세포 유형을 표적으로 하는, 신경전달물질 및 신경펩타이드와 같은, 다양한 리간드로부터 선택되거나 유도될 수 있다. 유사하게, 표적화 도메인은 신경 표면 수용체에 결합하는 항체로부터 선택되거나 유도될 수 있다. 특정 시가 독소 작동체 폴리펩타이드가 그들 자신의 역행성 축삭 수송을 강하게 지시하기 때문에, 본 발명의 특정 세포-표적화 분자는 세포체로부터 멀리 떨어진 세포독성 단백질 주입 부위에서 세포외 표적을 발현하는 뉴런(들)을 사멸시키는데에 사용될 수 있다(Llewellyn-Smith I et al., J Neurosci Methods 103: 83-90 (2000) 참조). 특이적으로 신경 세포 유형을 표적으로 하는 본 발명의 표적화된 세포독성 분자는 감각의 메커니즘을 설명하고(예를 들어 Mishra S, Hoon M, Science 340: 968-71 (2013) 참조), 파킨슨병과 알츠하이머 병과 같은, 신경변성 질환의 모델계를 생성(예를 들어 Hamlin A et al., PLoS One e53472 (2013) 참조)하기 위한 것과 같은, 신경과학 연구에 사용된다.

[0789] [738] 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및/또는 진단 조성물을 사용하여 종양 세포 및/또는 면역 세포 유형의 내부를 표지 또는 검출하는 방법이 있다. 이 방법은 역행성 세포 내 수송을 통해 세포 내에서 특정 세포 유형 및 경로로 진입하는 본 발명의 특정 세포-표적화 분자의 능력에 기초할 수 있고, 특정 세포 유형의 내부 구획은 검출을 위해 표지된다. 이는 환자 내에 제자리(*in situ*)에 있는 세포 상 또는 예를 들어 생검 물질과 같이 유기체로부터 제거된 세포 및 조직에서 수행될 수 있다.

[0790] [739] 본 발명의 특정 실시 구체예 중에는 질병, 질환 및/또는 장애에 대한 정보 수집의 목적으로 세포 유형의 존재를 검출하가 위하여, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적화 분자, 약학적 조성물, 및/또는 진단 조성물을 사용하는 방법이 있다. 상기 방법은 분석 또는 진단 기술로 분자를 검출하기 위해 세포를 진단학적으로 충분한 양의 본 발명의 세포-표적화 분자와 접촉시키는 것을 포함한다. "진단학적으로 충분한 양"이라는 표현은 사용된 특정 분석 또는 진단 기술로 정보 수집 목적을 위한 적절한 검출 및 정확한 측정을 제공하는 양을 의미한다. 일반적으로, 체내 진단 용도의 전체 유기체에 대한 진단학적으로 충분한 양은 대상 당 대상 1kg 당 본 발명의 검출 촉진제 결합 세포-표적화 분자의 0.001 내지 10밀리그램 사이의 비-누적 투여량일 것이다. 전형적으로, 이러한 정보 수집 방법에 사용된 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자의 양은 가능한 적게 제공될 것이지만 진단학적으로는 여전히 충분한 양이 될 것이다. 예를 들어, 유기체 내에서의 체내 검출을 위해, 대상에게 투여된 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적화 분자, 또

는 약학적 조성물의 양은 실현 가능하게 최대한 낮은 양일 것이다.

[0791] [740] 검출 촉진제와 조합된 본 발명의 세포-표적화 분자의 세포-유형 특이적 표적화는 본 발명의 분자의 결합 영역의 세포외 표적 생체분자와 물리적으로 결합된 세포를 검출하고 영상화하는 방법을 제공한다. 본 발명의 세포-표적 분자를 사용하는 세포의 영상화는 당업계에 공지된 어느 적합한 기술로라도 시험관 내 또는 체내에서 수행될 수 있다. 진단 정보는 유기체의 전신 영상화를 포함하는, 당업계에 공지된 다양한 방법을 사용하거나 유기체로부터 채취된 체외 샘플을 사용하여 수집될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "샘플"이라는 용어는 혈액, 소변, 혈청, 림프액, 타액, 항문 분비물, 질 분비물, 및 정액과 같은 체액, 및 생검 절차로 얻은 조직을 포함하나 이에 국한되지 않는 많은 것들을 의미한다. 예를 들어, 자기 공명 영상(MRI), 광학적 방법(직접, 형광, 및 생물발광 영상화와 같은), 양전자 방출 단층촬영(PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 초음파, X-선 컴퓨터 단층촬영, 및 전술한 것들의 조합과 같은 기술에 의한 비침습적 생체 내 종양 영상화를 위해 다양한 검출 촉진제가 사용될 수 있다(검토를 위해, Kaur S et al., Cancer Lett 315: 97-111 (2012) 참조).

[0792] [741] 본 발명의 특정 구체예 중에는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 세포-표적화 분자, 또는 약학적 조성물을 진단 조성물에 사용하여 혈구, 암 세포, 종양 세포, 감염된 세포, 및/또는 면역 세포의 내부를 표지하거나 검출하는 방법이 있다(예를 들어, Koyama Y et al., Clin Cancer Res 13: 2936-45 (2007); Ogawa M et al., Cancer Res 69: 1268-72 (2009); Yang L et al., Small 5: 235-43 (2009) 참조). 특정 세포 유형 및 역행 세포 내 수송을 통해 세포 내 경로에 진입하는 본 발명의 특정 세포-표적화 분자의 능력에 기초하여, 특정 세포 유형의 내부 구획은 검출을 위해 표지된다. 이는 환자 내에 제자리에 있는 세포 상 또는 예를 들어 생검 물질과 같이 유기체로부터 제거된 세포 및 조직에서 수행될 수 있다.

[0793] [742] 본 발명의 진단 조성물은 본 발명의 관련 약학적 조성물에 의해 잠재적으로 치료될 수 있는 질병, 장애, 또는 질환을 특징짓는데에 사용될 수 있다. 본 발명의 물질의 구성에서 한 환자가 본 명세서에 기술된 본 발명의 화합물, 조성물 또는 관련 방법을 사용하는 치료 전략에 반응하는 군에 속하는지 또는 본 발명의 전달 장치를 사용하는데에 적합한지의 여부를 결정하는데에 사용될 수 있다.

[0794] [743] 본 발명의 진단 조성물은 암과 같은 질병이 검출된 후 그를 더 잘 특성짓기 위해, 원격 전이, 이질성, 및 암 진행의 단계를 모니터하는 것과 같이, 사용될 수 있다. 질병 장애 또는 감염의 표현형 분석은 치료 결정을 내릴 때 예후와 예측을 도울 수 있다. 질병 재발에 있어서, 본 발명의 특정 방법은 국소 또는 전신 문제인지를 결정하는데에 사용될 수 있다.

[0795] [744] 본 발명의 진단 조성물은 치료, 예를 들어 소분자 의약품, 생물학적 약품, 또는 세포-기반 치료제와 같은 치료 유형의 유형과 상관없이 치료에 대한 반응을 평가하는데에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 진단의 특정 구체예는 종양 크기의 변화, 수 및 분포를 포함하는 항원 양성 세포 집단의 변화, 또는 환자에게 이미 투여된 치료법에 의해 표적된 항원과 상이한 마커를 모니터하는데에 사용될 수 있다(Smith-Jones P et al., Nat. Biotechnol 22: 701-6 (2004); Evans M et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108: 9578-82 (2011) 참조).

[0796] [745] 세포 유형의 존재를 검출하는데 사용되는 방법의 구체예는 질병, 장애, 및 질환, 예를 들어 골암(다발성 골수종 또는 유잉 육종과 같은), 유방암, 중추/말초 신경계 암(뇌암, 신경섬유종증, 또는 교아종과 같은), 소화기암(위암 또는 직장암과 같은), 생식 세포 암(난소암 및 고환암과 같은), 선암(췌장암, 부갑상선암, 크롬친화세포종, 침샘암, 또는 갑상선암과 같은), 두경부암(비인두암, 구강암, 또는 인두암과 같은), 혈액암(백혈병, 림프종, 또는 골수종과 같은), 신장-요로암(신장암 및 방광암과 같은), 간암, 폐/흉막암(중피종, 소세포폐암종, 또는 비-소세포폐암종과 같은), 전립선암, 육종(혈관육종, 섬유육종, 카포시 육종, 또는 활막육종과 같은), 피부암(기저 세포암, 편평상피암, 또는 흑색종과 같은), 자궁암, AIDS, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 천식, 자폐증, 심장발생, 크론병, 당뇨병, 홍반성, 위염, 이식 거부반응, 이식편대숙주 질환, 그레이브스 병, 하시모토 갑상선염, 용혈성 요독증 증후군, HIV-관련 질환, 홍반성 루푸스, 림프증식성 장애(이식 후 림프증식성 장애를 포함), 다발성 경화증, 중증 근무력증, 신경세포염증(neuroinflammation), 다발동맥염, 건선, 건선성관절염, 류머티스성 관절염, 경피증, 패혈성 쇼크, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 루푸스, 궤양성 대장염, 맥관염, 세포 증식, 염증, 백혈구 활성화, 백혈구 접합, 백혈구 주화성, 백혈구 성숙, 백혈구 이동, 신경 분화, 급성 림프구성 백혈병(ALL), T 급성 림프성 백혈병/림프종(ALL), 급성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), B-세포 만성 림프성 백혈병(B-CLL), B-세포 전림프구 백혈병(B-CLL), B-세포 전림프구 림프종, 버킷 림프종(BL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML-BP), 만성 골수성 백혈병(CML), 확산 대형 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 털세포 백혈병(HCL), 호지킨 림프종(HL), 혈관내 대형 B-세포 림프종, 림프종모양육아종증, 림프구형질세포의 림프종, MALT 림프종, 외투세포림프종, 다발성 골수종(MM), 자연 살해 세포 백혈병, 한계 결절성 B-세포

림프종, 비-호지킨 림프종(NHL), 형질 세포 백혈병, 형질세포종, 원발성 삼출액 림프종, 전-림프구성 백혈병, 전골수구 백혈병, 소형 림프구성 림프종, 지라 변연부 림프종, T-세포 림프종(TCL), 중쇄 질환, 단일클론 감마글로불린병증, 단일클론 면역글로불린 침착 질병, 골수이형성 증후군(MDS), 무증상 다발성 골수종(smoldering multiple myeloma), 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증과 같은 것들에 관한 정보를 수집하는데에 사용될 수 있다.

[0797] [746] 특정 구체예에서, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자, 또는 이의 약학적 조성물은, 진단 및 치료 모두, 또는 진단 단독으로 사용된다. 일부 상황에서는, 치료(들)에 사용하기 위한 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 세포-표적화 분자를 선택하기 전에, 예를 들어, 치료를 필요로 하는 환자와 같은, 대상으로부터의 대상 및/또는 질병이 있는 조직에서 발현된 HLA 변종(들) 및/또는 HLA 대립유전자를 결정하거나 확인하는 것이 바람직할 것이다.

[0798] [747] 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 본 발명의 세포-표적화 분자의 어느 구체예(예를 들어 발명의 요약에서의 구체예 세트 #1-11의 구체예)라도 본 발명의 방법의 각각의 개별적인 구체예와 함께 사용될 수 있다.

[0799] [748] 본 발명은 또한 1) 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 2) 본 발명의 세포-표적화 분자, 및 3) 전술한 폴리펩타이드를 포함하고, 특정 세포 유형을 특이적으로 표적화할 수 있는 본 발명의 세포독성, 세포-표적화 분자의 하기의 비-제한적 실시예에 의해 설명된다.

[0800] **실시예**

[0801] [749] 다음 예들은 본 발명에 따른 구체적인 실시예들을 제공한다. 그러나 이러한 실시예들은 단지 입증 목적을 위한 것으로서 반드시 이에 한정되지 않으며 본 발명의 범위 및 조건을 제한하기 위한 것은 아니다. 실시예들은 표준 기술을 사용하여 실시되었으며, 상세하게 기술된 다른 부분을 제외하고 본 발명이 속한 기술 분야에서 자명한 기술을 사용하였다.

[0802] [750] 다음의 예들은 몇 개의 모범적인, 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포독성 시가 독소 A 서브유닛 유래 폴리펩타이드 스캐폴드를 기술한다. 실시예에 있는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 촉매 및/또는 세포독성 활성을 유지하면서 탈면역되었다.

[0803] [751] 다음의 예들은 몇 개의 세포독성 세포-표적화 분자 또한 기술하고, 각각의 분자는 세포의 세포 표면과 물리적으로 결합된 표적 생체분자의 세포외 부분을 결합시킬 수 있는 세포-표적화 결합 영역에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 하기에 기술된 모범적인 세포독성 세포-표적화 분자는 세포 표면에 결합되고, 표적된 종양세포-유형에 의해 발현된 생체분자를 표적하며, 그러한 표적된 세포에 침투한다. 내재화된 세포-표적화 분자는 효과적으로 그들의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 표적 세포의 시토졸로 효과적으로 라우팅하고(route), 이에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 리보솜을 비활성화시키고, 그 뒤에 표적 세포의 세포자멸사를 야기한다. 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자는 면역원성의 T-세포 에피토프를 표적 세포의 MHC 클래스 1 경로에 효과적으로 전달할 수 있다.

[0804] [752] 그에 더하여, 모범적인 세포표적화 분자 중 일부는, 부가적인 에피토프 영역의 파괴(disruption)에 의해 더 탈면역화되지 않은 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 부모(parental) 세포독성 분자에 비해서, 향상된 체내 면역원성 프로필(profiles)(항체 반응 감소)을 보인 프로테아제-절단 저항성의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 또한, 이러한 모범적인 프로테아제-절단 저항성의 탈면역된 세포 표적 분자는 더 많은 프로테아제-절단 민감 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하는 관련된 세포-표적화 분자에 비교해 향상된 체내 내성을 보인다.

[0805] [753] 하기의 실시예는 본 발명의 특정의 시가 독소 작동체 폴리펩티트 및 그의 성질을 기술한다. 특정의 실시예는 포매된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 기술한다. 특정의 실시예는 퓨린-절단 저항성인 본 발명의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 기술한다. 특정의 실시예는 포매된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 본 발명의 퓨린-절단 저항성의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 기술한다. 특정의 실시예는 최소 탈면역화를 가진 포매된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 본 발명의 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 기술한다. 또한, 하기의 실시예는 본 발명의 특정의 세포-표적화 분자 및 그의 성질을 기술한다. 특정의 실시예는 상기 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소가 (1) 탈면역되었고; (2) 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소의 아미노-말단에 또는 그의 근위에 있고; (3) 퓨린-절단 저항성이고; 그리고/또는 (4) 포매된 또는 삽입된 T-세포 에피토프를 포함하는

본 발명의 세포-표적화 분자를 기술한다. 특정의 실시예는 세포-표적화 분자의 폴리펩타이드 구성요소가 카르복시-말단, 소포체 잔류/회수 신호 모티프를 포함하는 세포-표적화 분자를 기술한다.

[0806] **실시예 1. 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드에 있는 내인성, 에피토프 영역 식별**

[0807] [754] 시가 독소 군의 복수의 시가 독소로부터의 A 서브유닛의 폴리펩타이드 서열은 추정상의(putative), 항원성의 그리고/또는 면역원성의 에피토프를 식별하기 위하여 분석되었다. 이 실시예는 시가 독소 A 서브유닛 및 관련된 폴리펩타이드에서 어떻게 항원성 및 면역원성의 에피토프가 식별될 수 있는지를 보여준다(WO 2015/113005; WO 2015/113007 또한 참조). 다양한 시가 독소 A 서브유닛에서 항원성 및/또는 면역원성의 에피토프를 예측하기 위해, 공개적으로 구할 수 있는 단백질 구조에 대한 데이터 사용을 포함한 계산법(computational methods)이 사용되었다. 면역 반응을 이끌어낼 가능성을 가진 B-세포 에피토프 및 CD4+ T-세포 에피토프 모두 가상환경에서(*in silico*) 예측되었다. 에피토프 예측은 실증적으로 입증되었다(하기의 실시예 2; WO 2015/113005; WO 2015/113007 참조).

[0808] [755] 선형 에피토프는 시가-유사 독소 1(SLT-1A; SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에 대해 ProImmune Inc.(Sarasota, FL, U.S.)에 의해 그들의 REVEAL® 시스템을 사용하여 폴리펩타이드 서열 및 시가-유사 독소 사슬 A(PDB ID: 1DMO_A)의 3D 구조 데이터로부터 예측되었다.

[0809] [756] 그에 더하여, B-세포 에피토프는 시가 독소의 A 서브유닛(StxA; SEQ ID NO:2), 시가-유사 독소 1의 A 서브유닛(SLT-1A; SEQ ID NO:1), 및 시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(Stx2A; SEQ ID NO:3)의 폴리펩타이드 서열에서 BcePred 웹서버(Saha S, Raghava G, *Lecture Notes in Comput Sci* 3239: 197-204 (2004)), Bepipred Linear Epitope Prediction(Larsen J et al., *Immunome Res* 2: 2 (2006)), 및 ElliPro 항체 에피토프 예측(Haste Andersen P et al., *Protein Sci* 15: 2558-67 (2006); Ponomarenko J, Bourne P, *BMC Struct Biol* 7: 64 (2007))을 사용하여 예측되었다. 다양한 계산법들은 3개의 원형의(prototypical) 시가 독소 A 서브유닛에서 B-세포 에피토프 영역에 대해 유사한 예측을 보였다(표 1-3).

표 1

[0810]

선천적으로 배치된 아미노산 위치			
REVEAL	BcePred	Bepipred	ElliPro
	29-35	28-34	27-37
42-48	39-46	43-47	
58-66	55-61	56-64	57-66
96-103	105-111	100-115	96-110
144-151	141-147	147-151	144-153
183-189	181-187	183-185	180-190
		211-219	
243-251			243-257
257-268	261-267	254-268	
289-293	285-291		262-293

[0811] **표 1. 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙, 천연 A 서브유닛에 대한 B-세포 에피토프 예측**

표 2

[0812]

선천적으로 배치된 아미노산 위치			
REVEAL	BcePred	Bepipred	ElliPro
	29-35	28-34	27-37
42-48	39-46	44-47	
58-66	55-61	56-64	57-66
96-103	105-111	100-115	96-110
144-151	141-147	147-151	144-153
183-189	181-187	183-185	180-190
		211-219	
243-251			243-257
257-268	261-267	254-268	
289-293	285-291		262-293

[0813] **표 2. 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙, 천연 A 서브유닛에 대한 B-세포 에피토프 예측**

표 3

[0814]

선천적으로 배치된 아미노산 위치		
BcePred	Bepipred	ElliPro
3-11	8-14	
29-35	28-36	26-37
		42-48
	57-62	56-66
108-115	109-115	96-110
141-156		140-153
	179-188	180-191
	210-218	210-217
240-257	244-258	241-255
		262-278
		281-297

[0815] **표 3. 시가-유사 독소 2(SEQ ID NO:3)의 성숙, 천연 A 서브유닛에 대한 B-세포 에피토프 예측**[757] SLT-1A에는 9개의 예측된 B-세포 에피토프 영역이 있었고, 이는 하나 이상의 방법에 의해 중복 영역(overlapping regions)인 것으로 식별되었다(표 4).

표 4

[0816]

선천적으로 배치된 아미노산 위치		
SLT-1A	StxA	SLT-2A
		3-14
27-37	27-37	26-37
39-48	39-48	42-49
55-66	55-66	56-66
96-115	96-115	96-115
141-153	141-153	140-156
180-190	180-190	179-191
		210-218
243-257	243-257	240-260
254-268	254-268	262-278
285-293	285-293	281-297

[0817] **표 4. 원형의 시가 독소 A 서브유닛에 있는 추정상의 B-세포 에피토프 영역**[758] 또한, 시가 독소 A 서브유닛은 B-세포 에피토프 및 면역원성의 잔기를 예측하기 위해 Epitopia 웹서버를 사용하여 분석되었다(Rubinstein N et al., *BMC Bioinformatics* 10: 287 (2009)). Epitopia는 선형 아미노산 잔기 영역 내에 다수의 아미노산 잔기에 대한 Epitopia 점수가 4 또는 5("높음")인 것에 근거하여, SLT-1A에서 면역원성일 것으로 예측되는 선형 아미노산 잔기 영역을 식별하는데에 사용되었다.

[0818] [759] Epitopia 분석은 면역원성의 영역이 SLT-1에서 아미노산 잔기 1 내지 15에 존재하는 것으로 예측했다("에피토프 영역 1"로 지정, 표 5 참조). Epitopia 분석에 근거하여, SLT-1A에서 면역원성의 에피토프 영역 39-48(표 4 참조)은 위치 49를 포함할 수 있다("에피토프 영역 3"으로 지정, 표 5 참조). Epitopia 분석에 근거하여, SLT-1A에서 면역원성의 에피토프 영역 55-66(표 4 참조)은 위치 53을 포함할 수 있으며 위치 대략 62-66까지 연장될 수 있고("에피토프 영역 4"로 지정, 표 5 참조), SLT-1A에서 에피토프 영역 96-115(표 4)는 위치 94를 포함할 수 있고("에피토프 영역 5"로 지정, 표 5 참조), 그리고 SLT-1A에서 에피토프 영역 180-190(표 4 참조)은 위치 179에서 시작되어 대략 위치 188-190까지 연장될 수 있다("에피토프 영역 7"로 지정, 표 5 참조).

표 5

[0819]

에피토프 영역	선천적으로 배치된 아미노산 위치
1	1-15
2	26-37
3	39-49
4	53-66
5	94-115
6	141-153
7	179-190
8	243-257
9	254-268
10	285-293

[0820] **표 5. 원형의 시가 독소 A 서브유닛이 공유하는 10개의 추정상의 B-세포 에피토프 영역**[760] T-세포 에피토프는 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에 대해 ProImmune Inc.(Sarasota, FL, U.S.)에 의해 실행된 REVEAL™ Immunogenicity System(IS) T-세포분석법으로 예측되었다. 이 분석법은 CD8+ T-세포가 제거된(depleted) 건강한 도너(donor) 세포 샘플로부터 포유류의 CD4+ T-세포에 의한 어느 면역 반응의 유발을 실험하기 위하여, 실험하고자 하는 단백질로부터의 다중 중복 펩타이드를 사용한다. ProImmune의 REVEAL™ 분석법은 SLT-1A에서 7개의 T-세포 에피토프를 예측하였다(표 6).

표 6

[0821]

선천적으로 배치된 아미노산 위치	T-세포 에피토프 #
4-33	1
34-78	2
77-103	3
128-168	4
160-183	5
236-258	6
274-293	7

[0822] **표 6. 원형의 시가 독소 A 서브유닛에 있는 추정상의 CD4+ T-세포 에피토프 영역** [761] 예측된 B-세포 에피토프 영역 10개는 모두(표 5) REVEAL™ 분석법에 의해 예측된 적어도 하나의 CD4+ T-세포 에피토프와 중복되었다(표 7).

표 7

[0823]

에피토프 영역	선천적으로 배치된 아미노산 위치	
	B-세포 에피토프 영역	T-세포 에피토프(들)
1	1-15	4-33
2	27-37	4-33; 34-78
3	39-48	34-78
4	53-66	34-78
5	94-115	77-103
6	141-153	128-168
7	179-190	160-183
8	243-257	236-258
9	254-268	236-258
10	285-293	274-293

[0824] **표 7. 원형의 시가 독소 A 서브유닛에 있는 B-세포 에피토프 영역과 예측된 CD4+ T-세포 에피토프의 중복**[762] 척삭동물에 치료 및 진단의 적용을 위해서 시가 독소-유래 폴리펩타이드를 향상시키기 위해, 상이한 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드가 탈면역된 그리고 퓨린-절단 저항성이도록 구성되었고, 이에 더하여 몇몇 경

우에는 포매된, 이종 CD8+ T-세포 에피토프(본 명세서에서는 "CD8+ T-세포 과다-면역(hyper-immunized)"라 칭함)를 포함하도록 구성되었다. CD8+ T-세포 에피토프는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 내부 하위영역(sub-region)이 이종 T-세포 에피토프를 포함하도록 조작하는 것으로 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 내에 포매 또는 삽입되었다(예를 들어, WO 2015/113007 참조). 이종 T-세포 에피토프 포매 또는 삽입은 시가 독소 A 서브유닛-유래 스캐폴드를 더 탈면역시키기 위해 내인성 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역(들)을 파괴시키는데 사용될 수 있다(WO 2015/113007). 표 7에 있는 모든 예측된 B-세포 에피토프 영역 및 T-세포 에피토프는 다음의 예시들에서 개별적으로 또는 조합으로 파괴 및/또는 삭제되었다.

[0825] **실시예 2. 본 발명의 모범적인 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자 구성 및 실험**

[0826] [763] 이 실시예는, 예를 들어 다른 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 비례하여 항원성 및/또는 면역원성 감소에 의해 나타난 바와 같이, 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 다양한 스캐폴드 생성 및 실험을 기술한다. 또한, 이 실시예의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 중 일부는 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드보다 더 프로테아제-절단 저항성이고 그리고/또는 포매 또는 삽입된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함한다. 이 실시예의 시가 독소 작동치 폴리펩타이드는 본 발명의 다양한 세포-표적화 분자의 구성요소로서 실험되었다.

[0827] 모범적인 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(SLT-1A-콤보(n)) 및 그를 포함하는 세포-표적화 분자(SLT-1A-콤보(n)::scFv-(n))의 구성

[0828] [764] 탈면역된 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드는 각각 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역과 연결된 세포-표적화, 면역글로불린형 결합 영역을 포함하는 세포-표적화 분자의 맥락에서 만들어지고 그리고 실험되었다.

[0829] [765] 프로테아제-절단 저항성을 시가 독소 A 서브유닛-유래 폴리펩타이드 내로 넣기 위해서, 아미노산 잔기 치환, R248A 및/또는 R251A가 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 내에 도입되었다(예를 들어, WO 2015/191764 참조). R248A 및 R251A 치환은 개별적으로 또는 조합으로 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 있는 퓨린-절단 모티프를 파괴하고, 그리고 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비례하여 최소의 퓨린-절단 모티프에서의 하나 이상의 돌연변이를 나타낸다(WO 2015/191764 참조).

[0830] [766] 이 실시예를 위해, R248A 및 R251A는 SLT-1A(SEQ ID NO:4)의 아미노산 1-251을 포함하는 시가-유사 독소 1의 A 서브유닛(SLT-1A)으로부터 유도된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 내로 도입되었다. SLT-1A 1-251 R248A/R251A 이중변이(SEQ ID NO:5)는 본 명세서에서 퓨린-절단 저항성 SLT-1A 또는 더 간단하게 "SLT-1A-FR"이라 칭한다. R248A 및 R251A를 가진 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에 있는 퓨린-절단 모티프의 최소의 퓨린-절단 부위 R-x-x-R의 파괴는 퓨린에 의한 절단의 감소를 야기한다(하기의 실시예 3; WO 2015/191764 참조). StxA 및 SLT-1A에서 아미노산 잔기 238 내지 257에 선천적으로 배치된 퓨린-절단 모티프의 최소의 퓨린-절단 부위 R-x-x-R의 파괴는, 예를 들어 프로단백질 전환효소 및 굉장히 뒤섞인(highly promiscuous) 프로테아제와 같은, 다른 프로테아제에 의한 단백질 가수분해에 대한 이러한 영역의 민감도를 감소시킬 것으로 예측되었다. 또한, R248A 및/또는 R251A 돌연변이는 (1) StxA 및 SLT-1A에서 아미노산 잔기 243-259에 선천적으로 배치된 B-세포 에피토프 영역 #8, 및 (2) StxA 및 SLT-1A에서 아미노산 잔기 236-258에 선천적으로 배치된 CD4+ T-세포 에피토프를 파괴한다.

[0831] [767] 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 포매된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 야기하는 변형을 포함하여, 예측된 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역을 파괴하기 위해 복수의 아미노산 잔기 치환을 더하는 것으로 만들어진다(표 8; WO 2015/113005; WO 2015/113007 참조). 더 탈면역된 시가 독소 작동페 폴리펩타이드를 만들기 위해서, SLT-1A-FR(SEQ ID NO:5)이 포매된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 야기하는 변형을 포함하여, 예측된 B-세포 및/또는 CD4+ T-세포 에피토프 영역을 파괴하기 위해 복수의 아미노산 잔기 치환을 포함하도록 변형되었다(표 8; WO 2015/113005; WO 2015/113007 참조). 표 8은 SLT-1A-콤보(n)(SLT-1A-콤보(n))이라 명명된 20개의 상이한 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드를 나타내고, 상기 n은 상이한 변이를 의미하는 0, 1, 2, 3, 등과 같은 정수를 뜻한다. 표 8에 언급된 내인성 에피토프 영역에 번호를 붙이는 방식은 표 6 및 7에서의 번호 부여 방식과 일치한다. 표 8의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 실험되었으며 이후의 부분에서 기술된다.

표 8

[0832]

SLT-1A-콤보(n) 이름	서열	간략한 설명
SLT-1A-콤보0	SEQ ID NO:6	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 모티프 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보1	SEQ ID NO:7	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 모티프 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2
SLT-1A-콤보2	SEQ ID NO:8	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보3	SEQ ID NO:9	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보4	SEQ ID NO:10	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7

SLT-1A-콤보5	SEQ ID NO:11	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보6	SEQ ID NO:12	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보7	SEQ ID NO:13	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보21	SEQ ID NO:27	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #3 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7

SLT-1A-콤보23	SEQ ID NO:29	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #3 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보24	SEQ ID NO:30	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보25	SEQ ID NO:31	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보26	SEQ ID NO:32	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7

SLT-1A-콤보8	SEQ ID NO:14	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보9	SEQ ID NO:15	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보10	SEQ ID NO:16	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 6 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보11	SEQ ID NO:17	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7

SLT-1A-콤보12	SEQ ID NO:18	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 1 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 6 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보13	SEQ ID NO:19	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보14	SEQ ID NO:20	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 6 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7

SLT-1A-콤보15	SEQ ID NO:21	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 1 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 6 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보16	SEQ ID NO:22	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 1 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 6 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보17	SEQ ID NO:23	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 1 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 6 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #1 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7

SLT-1A-콤보18	SEQ ID NO:24	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 1 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 6 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #1 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보19	SEQ ID NO:25	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 1 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 6 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 7 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #1 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #5 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7
SLT-1A-콤보20	SEQ ID NO:26	아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 3 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 4 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 5 아미노산 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 6 치환에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 삽입된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 에피토프 영역 8 R248A/R251A에 의해 파괴된 퓨린-절단 부위 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 포매된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #2 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #4 아미노산 치환에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 삽입된 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 #7

[0833] **표 8.** 본 발명의 모범적인, 탈면역된, CD8+ T-세포 고면역 시가 독소 작동체 폴리펩타이드[768] 각각의 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)(SEQ ID NO: 6-21, 23-27, 및 29-32)은 포매된 이종 CD8+ T-세포 에피토프를 포함하는 하나 이상의 하위영역을 가진 하나 이상의 탈면역된 하위영역의 조합을 포함한다. 이러한 폴리펩타이드의 대부분은 그의 시가 독소 A1 단편 하위영역의 카르복시-말단에 파괴된, 최소의 퓨린-절단

모티프 또한 가진다(SEQ ID NO: 6-10, 13-21, 23-27, 및 29-32). 가상환경에서의 전산분석(computational analysis)은 (1) 야생형 시가 독소 StxA 또는 SLT-1A에 존재하는 적어도 2개의 B-세포 에피토프가 표 8에 언급된 모든 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보(n)에 대해 제거되고, 그리고 (2) 표 8에 실린 어느 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보(n)에서도 새로운 B-세포 에피토프가 형성되지 않음을 예측했다. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보(n)의 각각의 하위영역에 적용될 수 있는 많은 변경의 성질 및 기능적 결과(functional consequences)는 실시예 3, WO 2015/113005, WO 2015/113007, 및 WO 2015/191764에 기술되어 있다.

[0834] [769] 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드 조합 구성물을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 만들어졌고, 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 세포-표적, 면역글로불린형 결합 영역 인코딩 구성물에 융합되었다. 그 결과의 폴리뉴클레오타이드는 세포-표적화 분자를 인코딩하였고, 각각의 폴리펩타이드는 (1) 조합된(combination), 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역 SLT-1A-콤보(n), (2) 세포-표적화 결합 영역 "scFv-(n)", 및 (3) 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역 및 결합 영역 사이에 배치된 당업계에 공지된 링커(linker)를 포함하고, 상기 n은 상이한 scFv를 나타내기 위해 0, 1, 2, 3, 등과 같은 정수를 뜻한다.

[0835] [770] 당업계에 공지된 박테리아 발현 시스템을 사용하여 이러한 폴리뉴클레오타이드는, 하나 이상의 세포-표적화 분자의 맥락에서, 적어도 27개의, 조합된, 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생산하는데 사용되었다(표 8; SEQ ID NO: 6-21, 23-27, 및 29-32). 세포-표적화 결합 영역에 연결된 후, 27개의 스캐폴드 SLT-1A-콤보(n) 중에서 26개는 안정적인, 전장(全長)의, 촉매적으로 활성적인 세포-표적화 분자를 생산하였다. 그러나, 겔을 로드하고(loaded), SLT-1A-콤보18::scFv-1의 샘플 및 참조로서 분자량 래더(ladder)를 가지고 실행된 도데실황산나트륨(SDS), 폴리아크릴아미드 겔 전기 영동(SDS-PAGE) 분석에 의해 SLT-1A-콤보18::scFv-1의 분해가 관찰되었기 때문에, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보18::scFv-1(SEQ ID NO:54)은 불안정하다는 증거를 보였다.

[0836] A. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 리보솜 억제 활성 실험

[0837] [771] 다양한, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 효소 활성은 세포-표적화 분자의 맥락에서 숙련자에게 공지된 시험관 내, 리보솜 억제 분석법을 사용하여 실험되었다(TNT® Quick Coupled Transcription/Translation Kit, Promega Corp., Madison, WI, U.S.). 이 무세포, 시험관 내, 단백질 번역(protein translation) 분석법은 SLT-1A-콤보10:scFv-1(SEQ ID NO:47), SLT-1A-콤보16::scFv-1(SEQ ID NO:52), SLT-1A-콤보19::scFv-1(SEQ ID NO:55), SLT-1A-콤보0::scFv-2(SEQ ID NO:57), SLT-1A-콤보2::scFv-2(SEQ ID NO:58), SLT-1A-콤보3::scFv-2(SEQ ID NO:59), SLT-1A-콤보4::scFv-2(SEQ ID NO:60), 및 SLT-1A-콤보13::scFv-2(SEQ ID NO:62)의 리보솜 비활성화 능력을 측정하기 위해 사용되었다.

[0838] [772] 리보솜 활성 반응은 제조자의 지시에 따라 준비되었다. 실험할 세포-표적화 분자의 일련의 10배 희석액은 적절한 완충제에서 제조되었고, 일련의 동일한 TNT® 반응 혼합물 성분이 각각의 희석액을 위해 제조되었다. 상기 일련의 희석액의 각 샘플은 루시페라아제 T7 대조군 DNA와 함께 각각의 TNT® 반응 혼합물과 결합되었다(Promega Corp., Madison, WI, U.S.). 실험 샘플은 30℃에서 1.5시간 동안 배양되었다. 배양 후, 루시페라아제 분석 시약(Promega Corp., Madison, WI, U.S.)이 모든 실험 샘플에 첨가되었고, 제조자의 지시에 따라 루시페라아제 단백질 번역량은 발광으로 측정되었다. 다음의 3개의 양성 대조군이 사용되었다: 야생형 SLT-1A1 단편(SLT-1A1-WT)(SEQ ID NO:4) 및 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-FR(SEQ ID NO:5)을 포함하는 2개의 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34) 및 SLT-1A-FR::scFv-2(SEQ ID NO:35)(WO 2015/191764 참조).

[0839] [773] 단백질 합성 억제 수준은 세포-표적화 분자의 총 로그-변형된(log-transformed) 농도 대 상대적인 발광 단위의 비선형 회귀 분석에 의해 측정되었다. 통계 소프트웨어(GraphPad Prism, San Diego, CA, U.S.)를 사용하여, 각각의 샘플에 대한 반 최고치 억제 농도(IC_{50})는 양(dose)-반응-억제 제목(heading) 하에 log(억제제) vs. 반응 (3 파라미터)[Y = Bottom + ((Top - Bottom) /(1 + 10^(X - Log IC_{50})))]의 Prism 소프트웨어 함수를 사용하여 계산되었다. 각 샘플의 IC_{50}가 계산되었고 이는 표 9에 실려있다. 이 분석법에서, 단백질 합성의 억제의 측정치는 샘플 분자의 리보솜 비활성화 활성을 나타내고, 이는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 시가 독소 A 서브유닛의 촉매 활성의 한 측정(one metric)이다. 실시예에 보고된 바와 같이, 대조 분자가 보인 IC_{50}의 10배 이내의 IC_{50}을 보이는 분자는 그 대조 분자에 필적하는 리보솜 억제 활성을 보이는 것으로 여긴다. 실시예에 보고된 바와 같이, 대조 분자가 보인 IC_{50}보다 낮은 또는 그의 10퍼센트 이내의 IC_{50}을 보이는 분자는 그 대

조 분자에 상응하는 리보솜 억제 활성을 보이는 것으로 여긴다.

표 9

[0840]

단백질 샘플	리보솜 억제 IC_{50}(pM)
SLT-1A-콤보10::scFv-1	2.8
SLT-1A-콤보16::scFv-1	3.3
SLT-1A-콤보19::scFv-1	2.2
SLT-1A-FR::scFv-1	4.0
SLT-1A-콤보0::scFv-2	4.8
SLT-1A-콤보2::scFv-2	3.1
SLT-1A-콤보3::scFv-2	7.6
SLT-1A-콤보4::scFv-2	6.5
SLT-1A-콤보13::scFv-2	3.2
SLT-1A-FR::scFv-2	5.9
SLT-1A1-WT	4.8

[0841] **표 9.** 야생형 시가 독소 A1 단편에 필적하는 리보솜 억제 활성을 보인 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드[774] 실험된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보(n) 모두의 리보솜 억제 활성은 야생형 시가 독소 A1 단편(SEQ ID NO:4) 및/또는 세포-표적화 분자의 구성요소로서의 SLT-1A-FR 폴리펩타이드(SEQ ID NO:5)의 촉매 활성에 상응했다(표 9; 도 2). SLT-1A-콤보10::scFv-1, SLT-1A-콤보16::scFv-1, SLT-1A-콤보19::scFv-1, SLT-1A-콤보0::scFv-2, SLT-1A-콤보2::scFv-2, SLT-1A-콤보4::scFv-1, 및 SLT-1A-콤보13::scFv2의 리보솜 비활성화 활성은 야생형 시가 독소 A1 단편(SEQ ID NO:4) 및/또는 세포-표적화 분자의 구성요소로서의 SLT-1A-FR 폴리펩타이드(SEQ ID NO:5)의 촉매 활성에 상응했다(표 9; 도 2).

[0842] [775] 이러한 결과는 세포-표적화 분자의 맥락에서 특정의 모범적인, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 리보솜 억제 활성이 야생형 시가 독소 A1 단편(SEQ ID NO:4) 단독의 그리고/또는 세포-표적화 분자의 맥락에서 SLT-1A-FR 폴리펩타이드(SEQ ID NO:5)의 촉매 활성에 상응하다는 것을 나타낸다(표 9; 도 2). 그러므로 세포-표적화 분자의 맥락에서 특정의 모범적인, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 촉매 활성은 이 분석법에서 야생형 시가 독소 A 서브유닛의 촉매 활성에 상응하는 것으로 나타났다(표 9; 도 2).

[0843] B. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 표적된 세포독성(Targeted Cytotoxicity)

[0844] [776] 세포독성의 역가 및 특이성은 다양한 세포-표적화 분자를 만들기 위한 스캐폴드로서 본 발명의 조합된, 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)에 대해 실험되었다. 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 세포독성 활성은 숙련자에게 공지된 표적 생체분자 양성 세포-사멸 분석법을 사용하여 측정되었다. 이 표적 양성 세포-사멸 분석법은 세포-표적화 분자 SEQ ID NO: 43-81을 형성하기 위해 조합된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLTA-1A-콤보(n)(SEQ ID NO: 6-32)(그러한 분자의 대표적인 부분집합을 위해선 표 8 참조) 중 하나에 유전적으로 융합된 세포-표적화 결합 영역 scFv-(n)을 각각 포함하는, 다양한 세포-표적화 분자의 세포독성 활성을 측정하기 위해 사용되었다.

[0845] [777] 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자의 세포독성은 결합 영역 scFv-1-8의 표적과 같은, 상당한 양의 적절한 세포외 표적 생체분자를 세포 표면에서 발현하는 세포를 사용하여 측정되었다. 면역글로불린-유래 결합 영역 scFv-1, scFv-2, scFv-3, scFv-4, scFv-5, scFv-6, scFv-7, scFv-8, 및 scFv-9는 각각 특정의 인간 세포의 세포 표면에 물리적으로 결합된 인간 표적 생체분자에 고친화성으로 결합된다. 이 실시예에서 사용된 세포는 ATCC(Manassas, VA, U.S.), 미국 국립 암 연구소(Frederick, MD, U.S.)에서 구할 수 있는 불멸화된(immortalized) 인간 종양 세포, 및/또는 DSZM(Braunschweig, DE)이다. 하기에 언급되는 세포들은 H929, 다우디(Daudi), NCI-ADR/RES(핵산전달감염된(transfected) 벡터로부터 HER-2 발현), HCC1419, MDA-MB-231, MOLP-8, ST486, HDLM-2, 및 L1236 또는 더 간단

하게는 각각 세포주 A, B, C, D, E, F, G, H, 및 I다. 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여, 이 실시예에서 사용된 세포주 C의 세포는 발현 벡터로 핵산전달감염시켜 상당한 양의 세포 표면 HER-2를 발현하도록 만들었다.

[0846] [778] 세포-사멸 분석법은 다음과 같이 실행되었다. 특정의 인간 종양 세포주 세포가 384-홈 플레이트에 20μL 세포배양 배지에(약 2 내지 8 x 10^3 세포/홈) 플레이트되었다(plated). 실험할 세포-표적화 분자의 일련의 10배 희석액이 적절한 완충제에서 제조되었고, 희석액 또는 대조 완충제(buffer control) 5μL가 플레이트된 세포에 첨가되었다. 세포배양 배지만을 담은 대조 홈(control well)은 기준선 보정에 사용되었다. 세포 샘플은 37℃에서 5% 이산화탄소(CO_2)의 대기에서 3일 또는 5일 동안 세포-표적화 분자 또는 오직 완충제과 함께 배양되었다. 총 세포생존 또는 퍼센트 생존력은 제조사의 지시에 따라 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay(G7573 Promega Madison, WI, U.S.)를 사용한 발광 판독(readout)을 사용하여 측정되었다.

[0847] [779] 실험 홈의 퍼센트 생존력은 다음의 방정식을 사용하여 계산되었다: (실험 RLU - 평균 배지 RLU) / (평균 세포 유일 RLU - 평균 배지 RLU) * 100. 세포-표적화 분자 농도 로그값 대 퍼센트 생존력의 로그는 Prism(GraphPad Prism, San Diego, CA, U.S.)에 플롯했고(plotted), log(억제제) 대 반응 (3 파라미터) 분석이 실험된 세포-표적화 분자에 대한 반-최고치 세포 독성 농도(CD_{50})를 구하기 위해 사용되었다. 각각의 샘플에 대한 CD_{50}이 계산되었고 이는 표 10에 표시되었다. CD_{50} 값이 실험된 농도의 커브의 형태에 근거해 계산될 수 없을 때는, 실험된 샘플 농도 중 가장 높은 농도에서, 예를 들어 100.000nM 또는 200.000nM에서, 세포의 50%를 사멸시키지 않은 샘플에 대해, 최대 CD_{50} 값은 최대 실험 값을 초과하는 것으로 표시되었다(예를 들어, 100nM 이상(">100.000nM") 또는 200nM 이상(">200.000nM")). 만약 가장 높은 실험된 샘플 농도에서 분석법의 세포 생존력이 약 50%라면, 그 분자에 대한 CD_{50} 값은 세포 생존력이 약 50%였을 때, 대략 실험된 최대 농도인 것으로 표 10에 표시되었다(예를 들어, "~100.000nM). 실시예에 보고된 바와 같이, 대조 분자가 보인 CD_{50}의 10배 이내의 CD_{50}을 보이는 분자는 그 대조 분자에 필적하는 세포독성 활성을 보이는 것으로 여긴다.

표 10

[0848]

세포-표적화 분자	CD_{50} (nM)	CD_{50} (nM)	CD_{50} (nM)
세트 1 - scFv-1	scFv-1 표적 양성 세포주 A	scFv-1 표적 양성 세포주 B	
실험 1			
SLT-1A-콤보10::scFv-1	0.025	0.079	
SLT-1A-콤보16::scFv-1	0.032	0.115	
SLT-1A-콤보19::scFv-1	0.032	0.157	
SLT-1A-FR::scFv-1	0.014	0.045	
실험 2			
SLT-1A-콤보17::scFv-1	0.040	~100.000	
SLT-1A-콤보18::scFv-1	>100.000	>100.000	
SLT-1A-FR::scFv-1	0.007	0.048	
SLT-1A-WT	>100.00	>100.000	
실험 3			
SLT-1A-콤보7::scFv-1	0.026		
SLT-1A-FR::scFv-1	0.17		
세트 1, 실험 3 (계속)	scFv-1 표적 양성 세포주 F	scFv-1 표적 양성 세포주 G	scFv-1 표적 양성 세포주 H
SLT-1A-콤보7::scFv-1	0.386	0.133	>100.000
SLT-1A-FR::scFv-1	0.283	0.099	>100.000
실험 4	scFv-1 표적 양성 세포주 A	scFv-1 표적 양성 세포주 G	

SLT-1A-콤보1::scFv-1	0.017	0.024	
SLT-1A-콤보10::scFv-1	0.027	0.068	
SLT-1A-콤보12::scFv-1	0.067	0.182	
SLT-1A-콤보15::scFv-1	0.054	0.094	
SLT-1A-콤보17::scFv-1	0.088	0.162	
SLT-1A-FR::scFv-1	0.013	0.020	
실험 5	scFv-1 표적 양성 세포주 A	scFv-1 표적 양성 세포주 F	scFv-1 표적 양성 세포주 G
SLT-1A-콤보7::scFv-1	0.01	0.12	0.02
SLT-1A-콤보8::scFv-1	0.01	0.14	0.04
SLT-1A-콤보9::scFv-1	0.01	0.33	0.13
SLT-1A-콤보11::scFv-1	0.02	0.67	0.55
실험 6	scFv-1 표적 양성 세포주 A	scFv-1 표적 양성 세포주 B	scFv-1 표적 양성 세포주 F
SLT-1A-콤보10::scFv-1	0.03	0.25	0.84
SLT-1A-콤보20::scFv-1	0.17	0.79	3.21
세트 2 - scFv-2	scFv-2 표적 양성 세포주 A	scFv-2 표적 양성 세포주 B	scFv-2 표적 양성 세포주 G
실험 7			
SLT-1A-콤보0::scFv-2	1.52	17.2	
SLT-1A-콤보3::scFv-2	0.68	3.18	
SLT-1A-콤보4::scFv-2	0.08	0.44	
SLT-1A-FR::scFv-2	0.01	0.06	
실험 8			
SLT-1A-콤보2::scFv-2	2.206	1.70	0.798
SLT-1A-콤보13::scFv-2	>100.000	>100.000	>100.000
SLT-1A-FR::scFv-2	0.119	0.171	0.112
실험 9			
SLT-1A-콤보22::scFv-2	0.059	0.259	0.110
SLT-1A-FR::scFv-2	0.041	0.172	0.070
scFv-3 **실험 10**	scFv-3 표적 양성 세포주 B	scFv-3 표적 양성 세포주 G	scFv-3 표적 양성 세포주 A
scFv-3::SLT-1A-콤보5	73.80	5.48	>200.00
scFv-3::SLT-1A-콤보6	54.70	1.01	>200.00
scFv-3::SLT-1A	119.00	0.79	>200.00
scFv-4 **실험 11**	scFv-4 표적 양성 세포주 C	scFv-4 표적 양성 세포주 D	scFv-4 표적 양성 세포주 E
SLT-1A-콤보7::scFv-4	0.045	0.059	>200.000
SLT-1A-콤보14::scFv-4	0.065	0.079	>200.000
SLT-1A-FR::scFv-4	0.012	0.018	>200.000
세트 3 - scFv-5			
실험 12	scFv-5 표적 양성 세포주 I	scFv-5 표적 양성 세포주 H	
SLT-1A-콤보7::scFv-5	0.037	0.029	
SLT-1A-FR::scFv5	0.012	0.012	
실험 13			
SLT-1A-콤보8::scFv-5	0.064		
SLT-1A-콤보9::scFv-5	0.376		
SLT-1A-콤보11::scFv-5	~100.000		
SLT-1A-FR::scFv-5	0.011		
세트 4 - scFv-6	scFv-6 표적 양성 세포주 I	scFv-6 표적 양성 세포주 H	

실험 14			
SLT-1A-콤보7::scFv-6	0.037	0.157	
SLT-1A-FR::scFv-6	0.075	0.038	
실험 15			
SLT-1A-콤보8::scFv-6	1.699		
SLT-1A-콤보9::scFv-6	~100.000		
SLT-1A-FR::scFv-6	0.204		
실험 16			
SLT-1A-콤보7::scFv-6	0.240		
SLT-1A-콤보21::scFv-6	1.900		
SLT-1A-콤보23::scFv-6	0.260		
SLT-1A-콤보24::scFv-6	0.310		
SLT-1A-FR::scFv-6	0.130		
실험 17	scFv-6 표적 양성 세포주 I		
SLT-1A-콤보7::scFv-6	0.500		
SLT-1A-콤보25::scFv-6	0.100		
SLT-1A-콤보26::scFv-6	0.730		
scFv-8 **실험 18**	scFv-8 양성 세포주 I	scFv-6 음성 세포주 I	
SLT-1A-콤보0::scFv-8	0.077	>100.000	
SLT-1A-FR::scFv-8	0.440	>100.000	

[0849] **표 10.** 강한 세포독성을 보인 모범적인, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 [780] 모범적인, SLT-1A-콤보 스캐폴드-기반, 세포-표적화 분자의 CD_{50} 값은 표 10에 표시되었고, 관련된 세포-사멸 분석법 데이터는 도 3-10에 도시되었다. 이러한 결과는 적어도 26개의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(SEQ ID NO: 6-27 및 29-32)로부터 선택된 조합된, 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 각각 포함하는 적어도 34개의 특유의 세포-표적화 분자에 대한 세포-사멸 분석법 결과를 나타낸다. 34개의 조합된, 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(0-12, 14-17, 19-21, 23-27, 및 29-32) 중 32개는, 세포-표적화 분자의 맥락에서, 세포독성을 유발시켰고, 100nM 또는 그 이하의 CD_{50} 값으로 특징지어진 반면, SLT-1A-콤보13(SEQ ID NO:19) 또는 SLT-1A-콤보18(SEQ ID NO:24)을 포함하는 2개의 세포-표적화 분자는 실험된 2개의 세포주에 대해 100nM 이상의 CD_{50} 값으로 특징지어진 세포독성을 보였다(표 10; 도 6-7).

[0850] [781] 표 10에 보고된 결과는 SLT-1A-콤보0, SLT-1A-콤보1, SLT-1A-콤보4, SLT-1A-콤보7, SLT-1A-콤보8, SLT-1A-콤보9, SLT-1A-콤보10, SLT-1A-콤보11, SLT-1A-콤보12, SLT-1A-콤보14, SLT-1A-콤보15, SLT-1A-콤보16, SLT-1A-콤보17, SLT-1A-콤보19, 또는 SLT-1A-콤보25를 포함하는 세포-표적화 분자가 실험된 세포주에 따라 0.2nM 또는 그 이하의 CD_{50} 값으로 특징지어진 강한 세포독성을 보인다는 것을 나타낸다. 세포-표적화 분자의 구성요소로서 실험된 대부분의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보(n)의 세포독성은 관련된 세포-표적화 분자의 구성요소로서의 SLT-1A-FR 폴리펩타이드(SEQ ID NO:5)의 세포독성에 필적했다(표 10: 도 3-7; 9-10). 예를 들어, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보(0-2, 4, 7-8, 10, 12, 14-19, 또는 23-26) 중 하나를 포함하는 적어도 하나의 세포-표적화 분자에 대해 실험된 적어도 하나의 세포유형에 대한 세포독성은 SLT-1A-FR 폴리펩타이드(SEQ ID NO:5)를 포함하는 관련된 세포-표적화 분자의 세포독성에 필적했다(표 10; 도 3-7; 9-10).

[0851] [782] 특정의, 조합된, 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 세포독성의 특이성은 숙련자에게 공지된 표적-음성(target-negative) 세포-사멸 분석법을 사용하여 측정되었다. 표적 생체분자 음성 세포-사멸 분석법은 사용된 세포 유형을 제외하고는 표적-양성(target-positive) 세포-사멸 분석법과 동일하다. 표적 음성 세포-사멸 분석법은 상당한 양의, 실험되는 세포-표적화 분자의 각자의 결합 영역 scFv-(n)에 의해 고친화성으로 결합된 세포외 표적 생체분자를 발현하지 않는 세포를 사용하여 실행되었다. 특정의, 조합된, 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 스캐폴드 SLT-1A-콤보(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 세포독성 특이성은 표적 양성 세포-사멸 분석법의 결과를 표적-음성 세포-사멸 분석법의 결과와 비교하는 것으로 알아냈다(예를 들어, 표 10; 도 8-9 참조). 탈면역된 시가 독소 작동체 폴

리펩타이드 SLT1-A-콤보(5-7, 14, 또는 21) 또는 SLT-1A-FR(SEQ ID NO:5)을 포함하는 세포독성, 세포-표적화 분자는 동일한 세포-표적화 분자 농도에서 표적 양성 세포에 비해 그와 비슷한 퍼센트의 표적 음성 세포를 사멸하지 않았다(표 10; 도 8-9).

[0852] C. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자에 의해 유발된 카스파제 활성화 실험

[0853] [783] 세포자멸사는 카스파제에 의한 세포의 구성요소의 분해를 수반하는 프로그램된(programmed) 세포사다. 세포자멸사는, 예를 들어 카스파제 3 또는 카스파제 7의 활성화 상태와 같은, 작동체 카스파제 3 및 7의 활성을 모니터하는 것으로 검출할 수 있다. 본 발명의 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 카스파제 활성화는 숙련자에게 공지된 표적 생체분자 양성 세포, 카스파제 활성 분석법을 사용하여 측정되었다. 표적 양성 세포, 카스파제 활성 분석법의 방법은 상기에 기술된 표적-양성 세포-사멸 분석법과 비슷하다.

[0854] [784] 시가 독소 촉매 활성은 내인성 경로를 통해 시가 독소-중독, 포유류 세포에 세포자멸사를 유발시킬 수 있다(예를 들어, Inward C et al., *J Infect* 30: 213-8 (1995); Fujii J et al., *Infect Immun* 71: 2724-35 (2003); Jandhyala D et al., *Curr Top Microbiol Immunol* 357: 41-65 (2012); Tesh V, *Curr Top Microbiol Immunol* 357: 137-78 (2012) 참조). 카스파제 활성화는 세포사로 이어지는 세포자멸사 메커니즘의 활성화에 대한 판독(readout)으로서 사용될 수 있다(Pop C, Salvesen G, *J Biol Chem* 284: 21777-81 (2009); Nicholls S, Hyman B, *Methods Enzymol* 544: 251-69 (2014) 참조). 세포-표적화 분자의 맥락에서 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보7 및 SLT-1A-콤보14에 의해 유발된 카스파제 활성화의 효능 및 특이성은 다음과 같이 측정되었다.

[0855] [785] 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함하는 세포-표적화 분자의 카스파제 활성화는 세포 표면에서 상당한 양의 결합 영역 scFv-1 또는 scFv-6의 세포외 표적 생체분자를 발현하는 세포를 사용하여 측정되었다.

[0856] [786] 카스파제 활성 분석법은 다음과 같이 실행되었다. 특정의 인간 종양 세포주 세포가 384-홈 플레이트에 20 μL 세포배양 배지에(약 2 내지 8 x 10^3 세포/홈) 플레이트되었다. 실험할 세포-표적화 분자의 일련의 10배 희석액이 적절한 완충제에서 제조되었고, 희석액 또는 대조 완충제의 5 μL가 플레이트된 세포에 첨가되었다. 세포 배양 배지만을 담은 대조 홈은 기준선 보정에 사용되었다. 세포 샘플은 37℃에서 5% 이산화탄소(CO_2)의 대기에서 18 내지 20시간 동안 세포-표적화 분자 또는 오직 완충제와 함께 배양되었다. 카스파제 활성화는 제조사의 지시에 따라 Caspase-Glo 3/7® Luminescent Cell Viability Assay(Promega Corp., Madison, WI, U.S.)를 사용한 발광 판독을 사용하여 측정되었다.

[0857] [787] 실험 홈에서의 카스파제 활성화의 양은 다음의 방정식을 사용하여 계산되었다: (실험 RLU - 평균 배지 RLU) /(평균 세포 RLU - 평균 배지 RLU) * 100. 세포-표적화 분자 농도 대 카스파제 활성화의 로그는 Prism(GraphPad Prism, San Diego, CA, U.S.)에 플롯했고, log(작용제) 대 반응 (3 파라미터) 분석은 각각의 실험된 세포-표적화 분자에 대한 카스파제 활성화의 반-최고치 유효 농도(EC_{50}) 값을 계산하기 위해 사용되었다(도 11-12; 표 11). 각각의 실험(최대 활성)에 대한 최대 카스파제 활성 퍼센트(퍼센트 활성화 /"세포 유일(cells only)" 대조 측정치)는 "세포 유일"의 샘플로부터의 카스파제 활성화 측정치를 기준선으로서 사용하여 계산되었다(표 11). 모범적인 세포-표적화 분자에 대한 카스파제 활성화의 EC_{50} 및 최대 활성은 표 11에 표시되었다.

표 11

[0858]

세포-표적화 분자	**카스파제 활성 EC_{50} (nM)**	**최대 활성 (%)**	**카스파제 활성 EC_{50} (nM)**	**최대 활성 (%)**
	scFv-1 표적 양성 세포주 A		scFv-1 표적 양성 세포주 G	
SLT-1A-콤보7::scFv-1	0.072	562	0.066	245
SLT-1A-콤보14::scFv-1	0.083	534	0.094	245
SLT-1A-FR::scFv-1	0.054	561	0.045	250
	scFv-7 표적 양성 세포주 H		scFv-7 표적 양성 세포주 I	
SLT-1A-콤보7::scFv-7	2.410	219	0.210	216
SLT-1A-FR::scFv-7	0.860	335	0.050	234

[0859] **표 11.** 모범적인, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성의 세포-표적화 분자에 의해 유발된 카스파제 활성화[788] 각각 세포-표적화 분자의 구성요소로서 실험된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보 7 및 14에 의해 유발된 표적 세포에서의 카스파제 활성은 실험된 세포주 대부분에 대한 관련된 세포-표적화 분자(각각 SEQ ID NO:34 및 SEQ ID NO:39)의 구성요소로서 SLT-1A-FR 폴리펩타이드(SEQ ID NO:5)에 의해 유발된 카스파제 활성에 필적했다(표 11; 도 11-12).

[0860] D. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에서의 내인성 에피토프 파괴 돌연변이

[0861] [789] 이 실시예는 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드가 특정의 절단 및 아미노산 잔기 치환의 조합으로 탈면역될 수 있다는 것을 보여준다. 결손 및/또는 아미노산 치환은 표 12에 실린 대로 시가-유사 독소 1(SLT-1A)로부터 유도된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 추정상의 B-세포 및/또는 T-세포 에피토프에서 일어났다. 이 실시예 및 WO 2015/113005에서는 많은 돌연변이가 다양한 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 세포-표적화 분자의 시가 독소 작동체 기능에 미치는 영향(들)에 대해 실증적으로 실험되었다. 표 12는, 아미노산 치환 또는 아미노산 치환의 조합이 시가 독소 작동체 기능의 강력한 수준(potent level)을 보이는 것을 방지하지 못한, 실시예 및 WO 2015/113005에 기술된 결과를 요약한다. 표 12는 실시예 1에 기술된 에피토프 영역 번호 부여 방식을 사용하고(상기의 표 7 참조), 그리고 BcePred 소프트웨어에 의해 예측된 B-세포 에피토프의 모든 변화를 포함한다.

표 12

[0862]

선천적으로 배치된 아미노산 위치				
에피토프 영역	**치환(들)**	**에피토프 예측**	**리보솜 억제**	**세포독성**
1	K1M/K11A	변화없음	있음	있음
1	S8I	변화없음	있음	있음
1	T9I	변화없음	있음	있음
2	S33I	제거됨	있음	있음
3	T45I	제거됨	있음	있음
3	S45I	제거됨	있음	있음
4	D53A	변화없음	있음	있음
4	R55A	변화없음	있음	있음
4	D58A	제거됨	있음	있음
4	D58F	제거됨	있음	있음
4	P59A	제거됨	있음	있음
4	E60I	제거됨	있음	있음
4	E60R	변화없음	있음	있음
4	E61A	제거됨	있음	있음
4	G62A	제거됨	있음	있음
5	D94A/S96I	변화없음	있음	있음
7	D183A	변화없음	있음	있음
7	D184A	제거됨	있음	있음
7	D184F	제거됨	있음	있음
7	D188A	제거됨	있음	있음
7	D183A/D184A/R188A	제거됨	있음	있음
면역원성의 잔기	R205A	제거됨	있음	있음
4 및 5	E60I/G110A	제거됨	있음	있음
4 및 6	E60I/G147A	제거됨	있음	있음
3 및 7	T45I/R188A	제거됨	있음	있음
3 및 7	S45I/R188A	제거됨	있음	있음
2, 4, 및 6	S33I/G110A/G147A	제거됨	있음	있음
3, 4, 및 6	T45I/G110A/G147A	제거됨	있음	있음
3, 4, 및 6	S45I/G110A/G147A	제거됨	있음	있음
4, 5, 및 6	D58A/G110A/G147A	제거됨	있음	있음
4, 5, 및 6	E60I/G110A/G147A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 및 6	T45I/D58A/E60I/ G110A/G147A	제거됨	있음	있음

3, 4, 5, 및 6	S45I/D58A/E60I/ G110A/G147A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 및 6	T45I/D58A/E60I/G62A/G1 10A/G147A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 및 6	S45I/D58A/E60I/G62A/G1 10A/G147A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 6, 및 7	T45I/G110A/G147A/ D183A/D184A/R188A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 6, 및 7	S45I/G110A/G147A/ D183A/D184A/R188A	제거됨	있음	있음
4, 5, 6, 및 7	D58A/G110A/G147A/ S186A	제거됨	있음	있음
4, 5, 6, 및 7	D58A/G110A/G147A/ G187A	제거됨	있음	있음
4, 5, 6, 및 7	D58A/G110A/G147A/ R188A	제거됨	있음	있음
4, 5, 6, 및 7	D58A/G110A/G147A/ S189A	제거됨	있음	있음
4, 5, 6, 및 7	D58A/G110A/G147A/ S186A/R188A	제거됨	있음	있음
4, 5, 6, 및 7	D58A/G110A/G147A/ G187A/R188A	제거됨	있음	있음
2, 3, 4, 5, 및 6	S33I/S45I/D58A/ G110A/G147A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 6, 및 7	T45I/D58A/E60I/ G110A/G147A/D183A/ D184A/R188A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 6, 및 7	S45I/D58A/E60I/ G110A/G147A/D183A/ D184A/R188A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 6, 및 7	T45I/D58A/E60I/G62A/G1 10A/G147A/D183A/ D184A/R188A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 6, 및 7	S45I/D58A/E60I/G62A/G1 10A/G147A/D183A/ D184A/R188A	제거됨	있음	있음
4, 5, 6, 7, 및 8	D58A/G110A/G147A/ R188A/C242S/R248A/ R251A	제거됨	있음	있음
5 및 8	T104N/A105L/T107P/ L108M/S109V/G110A/ D111T/R248A/R251A	제거됨	있음	있음
4 및 8	V54I/R55L/I57F/P59F/E6 0T/E61L/R248A/ R251A	제거됨		있음
3 및 8	S43N/G44L/T45V/G46P/D4 7M/N48V/L49A/F50T/A51V /R248A/R251A	제거됨	있음	있음
3 및 8	S43N/G44L/S45V/ G46P/D47M/N48V/L49A/F5 0T/A51V/R248A/ R251A	제거됨	있음	있음
3, 4, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P5 9F/E60T/E61L/ C242S/R248A/R251A	제거됨	있음	있음
3, 4, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P5 9F/E60T/E61L/ C242S/R248A/R251A	제거됨	있음	있음

4 및 8	D53N/V54L/R55V/G56P/I57M/D58V/P59A/E60T/E61V/R248A /R251A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 및 7	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/R188A	제거됨		있음
3, 4, 5, 및 7	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/R188A	제거됨		있음
4, 5, 6, 및 8	D58A/G110A/G147A/R188A/C242S	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 6, 및 7	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/G147A/R188A	제거됨		있음
3, 4, 5, 6, 및 7	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/G147A/R188A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/R84A/G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/R84A/G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/V88A/G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/V88A/G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/D141A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/D141A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/V154A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/V154A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음

3, 4, 5, 7, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/R188A/D198A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/R188A/D198A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/D58V/P59F/E60T/E61L/G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/D58V/P59F/E60T/E61L/G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	T45I/D53G/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	S45I/D53G/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/R188A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 6, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/G147A/C242S/ R248A/R251A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 6, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/G147A/C242S/ R248A/R251A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 7, 및 8	T45I/D53G/V54I/R55L/I57F/D58V/P59F/E60T/E61L/G110A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 7, 및 8	S45I/D53G/V54I/R55L/I57F/D58V/P59F/E60T/E61L/G110A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 7, 및 8	K1A/S45I/V54I/R55L/ I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/G147A/C242S/ R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 7, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ T180G/T181I/D183G/ D184F/L185D/S186F/ G187T/C242S/R248A/ R251A	제거됨	있음	
3, 4, 5, 6, 7, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/G147A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
3, 4, 5, 6, 7, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/G147A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음

1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8	K1A/T45I/V54I/R55L/ I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/G147A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8	K1A/S45I/V54I/R55L/ I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/G147A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨		있음
1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8	T4I/T45I/V54I/R55L/ I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/G147A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨	있음	있음
1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8	T4I/S45I/V54I/R55L/ I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/G147A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨	있음	있음
1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8	K1A/T4I/T45I/V54I/ R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/G147A/ R188A/C242S/R248A/ R251A	제거됨		있음
1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8	K1A/T4I/S45I/V54I/ R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/G110A/G147A/ R188A/C242S/R248A/ R251A	제거됨		있음
1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8	T4I/T45I/D58A/E60I/ G62A/G110A/G147A/ D183A/D184A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨	있음	있음
1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8	T4I/S45I/D58A/E60I/ G62A/G110A/G147A/ D183A/D184A/R188A/ C242S/R248A/R251A	제거됨	있음	있음
3, 4, 5, 6, 및 8	T45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/G147A/▼ins 11 잔기/C242S/R248A/ R251A			있음
3, 4, 5, 6, 및 8	S45I/V54I/R55L/I57F/P59F/E60T/E61L/ G110A/G147A/▼ins 11 잔기/C242S/R248A/ R251A			있음

[0863] **표 12.** 강력한 시가 독소 작동체 기능(들)을 방지하지 않는 것으로 실증적으로 입증된 치환 및 치환의 조합 [790] 에피토프 영역 1-5 및 7-8에서 상이한 아미노산 치환을 행하고 그리고 실험했다(표 12 참조). 에피토프 영역 #1에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 1에 선천적으로 위치한 리신은 알라닌(K1A) 및 메티오닌(K1M)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #1에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 4에 선천적으로 위치한 트레오닌은 아이소류신(T4I)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #1에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 6에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 아르기닌(D6R)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #1에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 8에 선천적으로 위치한 세린은 아이소류신(S8I)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #1에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 9에 선천적으로 위치한 트레오닌은 아이소류신(T9I)으로 그리고 발린(T9V)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역

#1에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 11에 선천적으로 위치한 리신은 알라닌(K11A)으로 그리고 히스티딘(K11H)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #1에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 12에 선천적으로 위치한 트레오닌은 리신(T12K)으로 돌연변이 되었다.

[0864] [791] 에피토프 영역 #2에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 33에 선천적으로 위치한 세린은 아이소류신(S33I)으로 돌연변이 되었다.

[0865] [792] 에피토프 영역 #3에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 43에 선천적으로 위치한 세린은 아스파라긴(S43N)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #3에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 44에 선천적으로 위치한 글라이신은 류신(G44L)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #3에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 45에 선천적으로 위치한 세린은 발린(S45V)으로 그리고 아이소류신(S45I)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #3에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 45에 선천적으로 위치한 트레오닌은 발린(T45V)으로 그리고 아이소류신(T45I)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #3에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 46에 선천적으로 위치한 글라이신은 프롤린(G46P)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #3에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 47에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 글라이신(D47G)으로 그리고 메티오닌(D47M)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #3에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 48에 선천적으로 위치한 아스파라긴은 발린(N48V)으로 그리고 페닐알라닌(N48F)으로 돌연변이 되었다.

[0866] [793] 에피토프 영역 #4에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 53에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D53A), 글라이신(D53G), 및 아스파라긴(D53N)으로 돌연변이 되었다. D53 잔기는 Epitopia 웹서버에 의해서 그가 노출된 용매이며 5 또는 "높음"의 면역원성 척도 값을 가질 것으로 예측되었다. 에피토프 영역 #4에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 54에 선천적으로 위치한 발린은 아이소류신(V54I)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #4에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 56에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R55A)으로, 발린(R55V)으로, 그리고 류신(R55L)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #4에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 56에 선천적으로 위치한 글라이신은 프롤린(G56P)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #4에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 57에 선천적으로 위치한 아이소류신은 메티오닌(D57M)으로 그리고 페닐알라닌(D57F)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #4에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 58에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D58A)으로, 발린(D58V)으로, 그리고 페닐알라닌(D58F)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #4에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 59에 선천적으로 위치한 프롤린은 알라닌(P59A)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #4에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 60에 선천적으로 위치한 글루탐산은 아이소류신(E60I)으로, 트레오닌(E60T)으로, 그리고 아르기닌(E60R)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #4에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 61에 선천적으로 위치한 글루탐산은 알라닌(E61A)으로, 발린(E61V)으로, 그리고 류신(E61L)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #4에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 62에 선천적으로 위치한 글라이신은 알라닌(G62A)으로 돌연변이 되었다.

[0867] [794] 에피토프 영역 #5에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 94에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D94A)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #5에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 96에 선천적으로 위치한 세린은 아이소류신(S96I)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #5에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 104에 선천적으로 위치한 트레오닌은 아스파라긴(T104N)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #5에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 105에 선천적으로 위치한 알라닌은 류신(A105L)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #5에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 107에 선천적으로 위치한 트레오닌은 프롤린(T107P)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #5에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 108에 선천적으로 위치한 류신은 메

티오닌(L108M)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #5에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 109에 선천적으로 위치한 세린은 발린(S109V)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #5에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 110에 선천적으로 위치한 글라이신은 알라닌(G110A)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #5에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 111에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 트레오닌(D111T)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #5에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 112에 선천적으로 위치한 세린은 발린(S112V)으로 돌연변이 되었다.

[0868] [795] 에피토프 영역 #6에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 141에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D141A)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #6에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 147에 선천적으로 위치한 글라이신은 알라닌(G147A)으로 돌연변이 되었다.

[0869] [796] 에피토프 영역 #7에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 179에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R179A)으로 돌연변이 되었다. R179 잔기는 Epitopia 웹서버에 의해서 그가 노출되었으며, 5 또는 "높음"의 면역원성 값을 가질 것으로 예측되었다. 에피토프 영역 #7에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 181에 선천적으로 위치한 트레오닌은 아이소류신(T181I)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #7에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 183에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D183A)으로 그리고 글라이신(D183G)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #7에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 184에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D184A) 또는 페닐알라닌(D184F)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #7에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 185에 선천적으로 위치한 류신은 발린(L185V) 또는 아스파르트산(L185D)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #7에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 186에 선천적으로 위치한 세린은 알라닌(S186A)으로 그리고 페닐알라닌(S186F)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #7에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 187에 선천적으로 위치한 글라이신은 알라닌(G187A)으로 그리고 트레오닌(G187T)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #7에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 188에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R188A)으로 그리고 류신(R188L)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #7에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 189에 선천적으로 위치한 세린은 알라닌(S189A)으로 돌연변이 되었다.

[0870] [797] 에피토프 영역 #8에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 248에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R248A)으로 돌연변이 되었다. 에피토프 영역 #8에서, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 251에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R251A)으로 돌연변이 되었다.

[0871] [798] 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 49에 선천적으로 위치한 류신은 알라닌(L49A)으로 돌연변이 되었다. 이 L49 잔기는 Epitopia 웹서버에 의해서 그가 노출된 용매이며, 면역원성 값으로 4를 가지고, 그리고 T-세포 에피토프 #2에 존재할 것으로 예측되었다(표 7 참조). 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 198에 선천적으로 위치한 글루탐산은 알라닌(D198A)으로 돌연변이 되었다. 이 D198 잔기는 Epitopia 웹서버에 의해서 그가 노출된 용매이며, 5 또는 "높음"의 면역원성 값을 가질 것으로 예측되었다. 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 205에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R205A)으로 돌연변이 되었다. 이 R205 잔기는 Epitopia 웹서버에 의해서 그가 노출된 용매이며, 5 또는 "높음"의 면역원성 값을 가질 것으로 예측되었다.

[0872] [799] T-세포 에피토프 #1 내지 #6에서(표 7 참조) 상이한 아미노산 치환을 행하고 그리고 실험했다(표 12 참조).

[0873] [800] T-세포 에피토프 #1에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 4에 선천적으로 위치한 트레오닌은 아이소류신(T4I)으로 돌연변이 되었고, 시가-유사 독소

1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 6에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 아르기닌(D6R)으로 돌연변이 되었고, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 8에 선천적으로 위치한 세린은 아이소류신(S8I)으로 돌연변이 되었고, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 9에 선천적으로 위치한 트레오닌은 아이소류신(T9I)으로 그리고 발린(T9V)으로 돌연변이 되었고, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 11에 선천적으로 위치한 리신은 알라닌(K11A)으로 그리고 히스티딘(K11H)으로 돌연변이 되었고, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 12에 선천적으로 위치한 트레오닌은 리신(T12K)으로 돌연변이 되었고, 그리고 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 33에 선천적으로 위치한 세린은 아이소류신(S33I)으로 돌연변이 되었다.

[0874] [801] T-세포 에피토프 #2에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 43에 선천적으로 위치한 세린은 아스파라긴(S43N)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 44에 선천적으로 위치한 글라이신은 류신(G44L)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 45에 선천적으로 위치한 세린은 아이소류신(S45I)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 46에 선천적으로 위치한 글라이신은 프롤린(G46P)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 47에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 글라이신(D47G)으로 그리고 메티오닌(D47M)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 48에 선천적으로 위치한 아스파라긴은 발린(N48V)으로 그리고 페닐알라닌(N48F)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 50에 선천적으로 위치한 페닐알라닌은 알라닌(F50T)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 51에 선천적으로 위치한 알라닌은 발린(A51V)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 53에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D53A), 글라이신(D53G), 및 아스파라긴(D53N)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 56에 선천적으로 위치한 발린은 류신(V54L)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 55에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R55A)으로, 발린(R55V)으로, 그리고 류신(R55L)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 56에 선천적으로 위치한 글라이신은 프롤린(G56P)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 57에 선천적으로 위치한 아이소류신은 메티오닌(D57M)으로 그리고 페닐알라닌(D57F)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 58에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D58A)으로, 발린(D58V)으로, 그리고 페닐알라닌(D58F)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 59에 선천적으로 위치한 프롤린은 알라닌(P59A)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 60에 선천적으로 위치한 글루탐산은 아이소류신(E60I)으로, 트레오닌(E60T)으로, 그리고 아르기닌(E60R)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 61에 선천적으로 위치한 글루탐산은 알라닌(E61A)으로, 발린(E61V)으로, 그리고 류신(E61L)으로 돌연변이 되었고; 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 62에 선천적으로 위치한 글라이신은 알라닌(G62A)으로 돌연변이 되었다.

[0875] [802] T-세포 에피토프 #3에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 94에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D94A)으로 돌연변이 되었고, 그리고 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 96에 선천적으로 위치한 세린은 아이소류신(S96I)으로 돌연변이 되었다.

[0876] [803] T-세포 에피토프 #4에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 147에 선천적으로 위치한 글라이신은 알라닌(G147A)으로 돌연변이 되었다.

[0877] [804] T-세포 에피토프 #5에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 179에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R179A)으로 돌연변이 되었고, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 180에 선천적으로 위치한 트레오닌은 글라이신(T180G)으로 돌연변이 되었고, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A

서브유닛에서 위치 181에 선천적으로 위치한 트레오닌은 아이소류신(T181I)으로 돌연변이 되었고, 그리고 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 183에 선천적으로 위치한 아스파르트산은 알라닌(D183A)으로 그리고 글라이신(D183G)으로 돌연변이 되었다.

[0878] [805] T-세포 에피토프 #6에서(표 7 참조), 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 242에 선천적으로 위치한 시스테인은 세린(C242S)으로 돌연변이 되었고, 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 248에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R248A)으로 돌연변이 되었고, 그리고 시가-유사 독소 1(SEQ ID NO:1) 및 시가 독소(SEQ ID NO:2)의 성숙 A 서브유닛에서 위치 251에 선천적으로 위치한 아르기닌은 알라닌(R251A)으로 돌연변이 되었다.

[0879] [806] 또한, SLT-1A의 카르복시-말단의 SEQ ID NO:1의 아미노산 1-251으로의 절단은 마지막 2개의 에피토프 영역(표 7, #9 및 #10), 및 ElliPro에 의해 예측된 가장 높은 점수(highest scoring)의 불연속 B-세포 에피토프(289-293)를 제거하였다. 그에 더하여, 위치 251에서의 절단은 T-세포 에피토프 #6 및 에피토프 영역 #8을 파괴시킨다(표 7).

[0880] [807] 이 실시예의 모범적인 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 SLT-1A-콤보22(SEQ ID NO:28)고, 이는 야생형 시가-유사 독소 1 A 서브유닛(SEQ ID NO:1)에 관하여 7개의 아미노산 잔기 치환을 가지고, 이러한 치환은 모두 내인성 에피토프를 파괴시킬 것으로 예측되었다. 표 8과 일치하여, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보22는 에피토프 영역 4를 파괴시키는 치환; 에피토프 영역 5를 파괴시키는 치환; 에피토프 영역 6을 파괴시키는 치환; 에피토프 영역 7을 파괴시키는 치환; 에피토프 영역 8을 파괴시키는 치환; 절단에 의해 파괴된 에피토프 영역 8, 9, 및 10; 및 A1 단편-유래 영역의 카르복시-말단에서 퓨린-절단 부위를 파괴시키는 치환을 포함한다. 그에 더하여, SLT-1A-콤보22는 T-세포 에피토프 #2를 파괴시키는 치환, T-세포 에피토프 #4를 파괴시키는 치환, 에피토프 #6을 파괴시키는 치환, 및 절단에 의해 파괴된 T-세포 에피토프 #6 및 7을 포함한다.

[0881] <u>E. ELISA 및 웨스턴 블롯(Western blot) 분석법을 사용한 모범적인 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)의 항원성 감소 실험</u>

[0882] [808] 세포-표적화 분자의 맥락에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 상대적 항원성을 평가하는데 통상적인 방법이 사용될 수 있다(예를 들어, WO 2015/113005; WO 2015/113007 참조). 특정의, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 항원성은 야행성 시가-유사 독소 A1 단편(SLT-1A1)과 고친화성으로 결합하는 다클론 및 단일클론 항체를 모두 사용하는 웨스턴 블롯 및 ELISA에 의해 분석되었다. 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34)이 대조 분자로서 사용되었다.

[0883] [809] 여기에서 사용된 웨스턴 분석은 변성화 조건하의 상대적인 항원성을 측정한 반면, 여기에서 사용된 ELISA 분석은 선천적 단백질 접힘(native protein folding) 조건하의 상대적인 항원성을 측정하였다.

[0884] [810] 웨스턴 분석을 위해 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보7, SLT-1A-콤보10, 또는 SLT-1A-콤보14를 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자가 실험되었고, 대조 분자 SLT-1A-FR::scFv-1의 결과와 비교되었다. 상기의 분자의 샘플은 반복(replicate)하기 위해 4-20% SDS 폴리아크릴아미드겔(Lonza, Basel, CH)과 동일한 양으로 로드되고, 변성화 조건하에서 전기이동을 작용시켰다. 결과로 초래된 겔은 쿠마시 염색(Coomassie staining)에 의해, 또는 제조자의 지시에 따라 iBlot®(Life Technologies, Carlsbad, CA, U.S.) 시스템을 사용하여 폴리비닐 디플루오라이드(PVDF) 멤브레인으로 옮기는 것으로 분석되었다. 결과의 멤브레인은 다음의 항체를 사용하여 표준 조건하에서 검침되었다: 쥐 단일클론 α-StxA(mAb1)(BEI NR-867 BEI Resources, Manassas, VA, U.S.; 시가-유사 독소 1 A 서브유닛과 교차반응성), 토끼 다클론 항체 α-SLT-1A(pAb1)(Harlan Laboratories, Inc. Indianapolis, IN, U.S., 야생형 SLT-1A1에 맞서 키워낸(raised against) 주문제작 항체(custom antibody production)), 및 야생형 시가 독소 A1 단편의 펩타이드 RGIDPEEGRFNN 및 HGQDSVRVGR에 맞서 키워낸 토끼 다클론 항체 α-SLT-1A(pAb2)(Genscript, Piscataway, NJ, U.S., 주문제작 항체). SLT-1A 및 StxA에서 펩타이드 서열 RGIDPEEGRFNN은 아미노산 55-66에 위치하고, 그리고 펩타이드 서열 HGQDSVRVGR은 214-223에 위치한다. 멤브레인 결합 항체는 표준조건을 사용하여, 그리고 적절할 시에는 겨자무과산화효소(HRP)-결합 2차 항체(염소 항-토끼-HRP(goat anti-rabbit-HRP) 또는 염소 항-쥐-HRP(goat anti-mouse-HRP), Thermo Scientific, Rockford, IL, U.S.)를 사용하여 검출되었다. 도 13은 숫자 표기된 겔 및/또는 멤브레인 레인(lanes)을 갖는 웨스턴 블롯을 나타내고, 도면의 범례는 세포-표적화 분자가 각각의 레인에 로드되었을 때 어느 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역이 있는가에 따라서 동일한 숫자를 표시한다. 쿠마시로 염색된 레인은 샘플 로드 대조군으로서 보여진다.

[0885] [811] 도 13은 이 분석법에서, 변성화 조건하에, 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1, SLT-1A-콤보10::scFv-1, 및 SLT-1A-콤보14::scFv-1이 SLT-1A-FR::scFv-1에 비해 감소된 항원성을 보이는 것을 보여준다. 이러한 결과는 SLT-1A-콤보7, SLT-1A-콤보10, 및 SLT-1A-콤보14가 SLT-1A-FR에 비해서, 또는 SLT-1A-WT에 대한 추론에 의하여, 동일한 방식으로 동일한 표적 도메인(scFv-1)에 동일한 링커를 사용하여 연결되었을 때 감소된 항원성을 가지는 것을 나타낸다. 또한, 도 13에 보여지는 결과는 이 분석법에서 실험된 조건하에서 SLT-1A-콤보7이 SLT-1A-콤보10 및 SLT-1A-콤보14에 비해 감소된 상대적 항원성을 가지는 것을 시사한다.

[0886] [812] 세포-표적화 분자의 맥락에서, 각각 복수의 파괴된 에피토프 영역을 갖는 다양한 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 인식하는 α-SLT-1A mAb1의 능력을 측정하기 위하여 표준 ELISA가 사용되었다. 이 분석법에서는 실험된 세포-표적화 분자 각각의 표적 생체분자를 그의 scFv 결합 영역으로 결합시킬 수 있는 능력이 사용되었다. 인산염 완충식염수(1X PBS)(Hyclone Brand, Fisher Scientific, Waltham, MA, U.S.) 내의 Nunc MaxiSorp® 플레이트의 홈은 결합 영역(scFv-1)의 재조합, 인간 표적 생체분자로 코팅되었다. 상기 플레이트는 4℃에서 밤새 배양되었다. 홈을 1X PBS 0.05% Tween-20(PBS-T)으로 세척하고, 실온에서 1시간 동안 PBS-T 내 3% 우유로 홈을 배양하는 것으로 비특이적 결합이 차단되었다. 상기 홈에 모범적인 세포-표적화 분자가 더해졌고, 여기에서 특정 홈은 단 하나의, 조합된, 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n): SLT-1A-콤보7::scFv-1, SLT-1A-콤보10::scFv-1, 또는 SLT-1A-콤보14::scFv-1을 포함하는, 단 하나의 세포-표적화 분자만을 담았다. 또한, 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1이 대조 분자로서 특정 홈에 더해졌다. 모든 세포-표적화 분자는 ELISA로 SLT-1A-FR::scFv-1을 검출하기 위해 HRP에 결합된 단백질 L을 사용하여 사전에 결정된 최대 결합력(Bmax) 이상인 것으로 결정된 농도로 더해졌고, 그러므로 유효의(available) 표적 생체분자의 100%가, 더 많이 있는(excess) 세포-표적화 분자 샘플에 의해 결합될 수 있게 한다. 플레이트는 세포-표적화 분자가 비변성화 조건하에서 표적 생체분자에 결합할 수 있도록 실온에서 1시간 동안 배양되었다. 홈은 PBS-T로 세척된 뒤 HRP에 결합된 항-SxtA 쥐 단일클론 항체(항-SLT-1A mAb1-HRP) 또는 HRP에 결합된 토끼 다클론 항체 α-SLT-1A(항-SLT-1A pAb2-HRP), 또는 단백질 L-HRP(scFv-1에 결합하고, 대조군을 로드하는데 사용됨)로 실온에서 1시간 동안 배양되었다. 홈은 PBS-T로 세척된 뒤, Pierce TMB Ultra(Thermo Scientific Inc., Rockford, IL, U.S)로 배양되었다. 반응은 250mM 염산(HCl)으로 중단되었다. 홈에 색원체의(chromogenic) HRP 기질을 더하고, 450 나노미터(nm) 파장에 고정된 흡광도(Abs)를 측정하는 플레이트 판독장치(plate reading device)를 사용하여 화학발광으로 인한 빛의 방출을 검출하는 것으로 HRP 활성이 검출되었다.

[0887] [813] 측정된 흡광도 값은 어느 세포-표적화 분자 샘플 대신에 오직 PBS로만 배양된 코팅되고, 차단된(blocked) 홈에 대한 흡광도 값을 빼는 것으로 배경(background)에 대해 보정되었다. 3개의 상이한 검출 항체로부터의 신호를 정규화(normalize)시키기 위하여, SLT-1A-FR::scFv1로부터의 신호는 100%에 고정되고, 그리고 이 대조군의 퍼센트로서 관련된 신호는 (샘플의 흡광도 신호 / 대조군의 평균 흡광도 신호) x 100으로 실험된 각각의 세포-표적화 분자 샘플에 대해 계산되었다. ELISA 결과는 도 14에 나타냈다.

[0888] [814] 도 14는, 선천적인 조건(native conditions)하에, 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44), SLT-1A-콤보10::scFv-1(SEQ ID NO:47), 또는 SLT-1A-콤보14::scFv-1(SEQ ID NO:50)이 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34)에 비해 감소된 항원성을 보이는 것을 나타낸다. 이러한 결과는 SLT-1A-콤보7, SLT-1A-콤보10, 및 SLT-1A-콤보14가 SLT-1A-FR(SEQ ID NO:5)에 비해서, 또는 SLT-1A1-WT(SEQ ID NO:4)에 대한 추론에 의하여, 동일한 방식으로 동일한 표적 도메인(scFv-1)에 동일한 링커를 사용하여 연결되었을 때 감소된 항원성을 보이는 것을 나타낸다. 또한, 도 14로 나타낸 결과는 이 ELISA 분석법에서 선천적인 조건하에서 SLT-1A-콤보7 및 SLT-1A-콤보14가 SLT-1A-콤보10에 비해 감소된 상대적 항원성을 가지는 것을 시사한다.

[0889] F. 모범적인 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)의 CD4+ T-세포 탈면역화 실험

[0890] [815] 예측된 CD4+ T-세포 에피토프 영역에서의 파괴는 CD4+ T-세포 면역원성 감소에 대해 외인적으로 투여된(exogenously administered) 폴리펩타이드가 있을 때의 인간 CD4+ T-세포 증식의 분석법 및 투여된 폴리펩타이드로 처리된 인간 단핵세포가 있을 때의 인간 CD4+ 수지상 T-세포 자극(stimulation)의 분석법을 사용하여 실험되었다.

[0891] [816] 숙련자에게 공지된 T-세포 증식 분석법이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)의 CD4+ T-세포 에피토프 탈면역화의 유효도를 실험하는데에 사용된다. 이 실시예의 T-세포 증식 분석법은 CD4+ T-세포의 표지(labeling) 및, 예를 들어 야생형 시가 독소 A1 단편, SLT-1A-FR, 및/또는 이들을 포함하는 관련된 세포-표적화 분자와 같은, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보(n) 또는 대조 분자로부터 유도된 상이한 펩타이드의 투여에 대한 반응으로 유동 세포분석법을 사용한 증식 내 변화 측정을 수반한다.

[0892] [817] 선택된 분자로부터 유도된 일련의 중첩 펩타이드는 합성되고 그리고 CFSE CD4+ T 세포 증식 분석법(ProImmune Inc., Sarasota, FL, U.S).에서 실험된다. CFSE로 표지된, 인간 CD8+ T-세포제거, 말초혈액 단핵세포(PBMC)는 각각의 관심 펩타이드의 5μM과 7일 동안 6개의 동형(replicate) 홈에서 배양된다. 각각의 분석 플레이트는 처리되지 않은 한 세트의 대조군 홈을 포함한다. 상기 분석법은 공지된 MHC 클래스 II 항원 또는 아그레토프(agretopes)의 합성 펩타이드를 포함하는 대조 항원 대조군(reference antigen controls) 또한 포함한다.

[0893] [818] 투여된 펩타이드에 대한 반응으로 증식하는 CD8+ T-세포제거 PBMC는 유동 세포분석법으로 직접적으로 측정된 대로 CFSE 형광강도 감소를 보일 것이다. 미접촉 T-세포 분석을 위하여, 배경보다 높은(above background) 퍼센트 자극(Percentage Stimulation)은, 형광 신호에 관해 음성, dim, 또는 높음으로 순위를 매기는 것과 같이, 자극되지 않은 샘플로부터의 결과와 비교를 하는 것으로 각각의 자극된 샘플에 대해 구해진다. 각각의 샘플에서 CD4+ CFSE T-세포 dim 집단(dim population)에 대한 수치는 총 CD4+ T-세포 집단의 비율로서 나타낸다. 반복 값(replicate values)은 배경보다 높은 퍼센트 자극을 계산하는데 사용된다(항원 자극을 받은 CD4+ T-세포 CFSE dim 세포의 비율로부터 항원 자극을 받지 않은 CD4+ T-세포 CFSE dim 세포의 비율을 뺌). 평균 및 평균의 표준 오차는 반복 값으로부터 계산된다. 결과는 배경보다 높은 퍼센트 자극이 0.5%보다 크고 그리고 배경보다 높은 표준 오차의 두 배 이상이면 "양성(positive)"인 것으로 고려된다. 펩타이드의 비교를 고려하기 위하여 반응 지수(Response Index)가 계산된다. 이 지수는 각각의 펩타이드에 대한 반응의 크기(배경보다 높은 퍼센트 자극)를 각각의 펩타이드에 대해 반응하는 도너의 수(퍼센트 항원성)로 곱하는 것에 기초를 둔다.

[0894] G. 모범적인 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)의 상대적 CD4+ T-세포 면역원성 측정

[0895] [819] 본 발명의 상대적 CD4+ T-세포 면역원성은 다음의 수지상 세포(DC) T-세포 증식 분석법을 사용하여 측정된다. 이 DC T-세포분석법은 외인적으로 투여된 폴리펩타이드 또는 단백질에 대한 CD4+ T-세포 반응을 측정한다. DC T-세포분석법은 대조 분자에 비해 단백질 및 본 발명의 세포-표적화 분자 사이의 CD4+ T-세포 주도(driven) 면역원성의 상대적 수준(levels)을 측정하기 위해 ProImmune의 DC-T 서비스를 사용하여 실행된다. 이 실시예의 DC T-세포분석법은 인간 수지상 세포에 투여된 폴리펩타이드, 단백질, 또는 세포-표적화 분자 샘플로부터 유도된 펩타이드의 항원 제시가 있는지를 확인하는 것을 수반한다.

[0896] [820] 간단하게, 건강한 인간 도너 조직은 정밀한(high-resolution) MHC 클래스 II 조직형검사에 근거하여 조직형(typed) 샘플을 분리하는데에 사용된다. 20, 40, 또는 50 도너의 코호트가 사용된다. 제일 먼저, 인간 도너 PBMC로부터 얻은 단핵세포가 미숙 수지성 세포를 생성하기 위해 규정배지에 배양된다. 그 다음에, 미숙 수지성 세포는 명확한(well-defined) 대조 항원으로 자극되고, 규정배지에 더 배양하는 것으로 더 성숙한 표현형으로 유도된다. 그 다음에, 동일한 인간 도너 샘플로부터의 CD8+ T-세포제거 도너 PBMC가 CFSE로 표지된다. 그 뒤에 이 CFSE-표지된 CD8+ T-세포제거 PBMC는 CD4+ 수지성 세포 자극을 위해 항원-감작된(antigen-primed), 수지상 세포와 함께 7일 동안 배양되고, 이 뒤에 각각의 샘플에 대해 8개의 동형이 실험된다. 음성 대조로서 각각의 일련의 수지상 세포 배양은 한 세트의 처리되지 않은 수지상 세포 또한 포함한다. 양성 대조를 위해, 상기 분석법은 2개의 명확한 참고 항원을 포함하고, 이는 각각 전장의 단백질을 포함한다.

[0897] [821] 수지상 세포 기반 면역원성을 평가하기 위해, 도너 세포 반응의 빈도(frequency)가 실험 코호트 전체에 걸쳐 분석되었다. 상기 분석법에서 양성 반응(positive response)은 체내 CD4+ T-세포 반응의 잠재력(potential)을 가리키는 것으로 여겨진다. 배경보다 높은 자극의 퍼센트로서 측정되는 양성 반응은 2개 이상의 독립된 도너 샘플에서 0.5 퍼센트(%)보다 높은 퍼센트로 정의된다. 양성 도너 세포 반응의 강도는 각각의 샘플에 대해 용인된(accepted) 도너 전체에 걸쳐 얻은 배경보다 높은 평균 퍼센트 자극을 구하는 것으로 얻을 수 있다. 반응 지수는 각각의 샘플에 대한 CD4+ T-세포 면역원성의 수준을 측정하기 위하여 반응의 강도의 값은 도너가 반응하는 빈도에 곱하는 것으로 계산된다. 그에 더하여, 상대적 CD4+ T-세포 면역원성을 나타내는 반응 지수는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)가 포함된 것 하나와, 그리고 변형으로 대조 분자로서 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 에피토프 영역의 예측된 파괴가 하나 또는 그 이상 결핍된 관련된 분자인 것인, 2개의 샘플로부터의 결과를 비교하는 것으로 구한다.

[0898] H. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 면역원성 감소 실험

[0899] [822] 본 발명의 특정의 모범적인 분자의 면역원성 잠재력을 조사하기 위해 쥐가 사용되었다. 모범적인 세포-표적화 분자의 상대적 면역원성은 몇 주에 걸친 반복적인 비경구 투여 이후 세포-표적화 분자에 대한 체내 항체 반응에 대한 분석법을 사용하여 측정되었다(예를 들어, WO 2015/113005 참조). 용액 내(in-solution) ELISA는

상이한 세포-표적화 분자에 특이적이었던 혈청 쥣과(murine) 항체의 상대량을 구하기 위해 사용되었다. 이 면역원성 분석법은 쥐의 사용을 포함하고, 이는 일반적으로 포유동물에 있는 분자의 상대적 면역원성을 가리킨다.

[0900] [823] 이 분석법은 덜 탈면역된, 세포-표적된 분자 SLT-1A-FR::scFv(n) 또는 대조 분자 scFv-3::SLT-1A-WT(SEQ ID NO:33)에 비교하여 SLT-1A-콤보(n)::scFv-(n)을 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 상대적 면역원성을 구하는데에 사용되었다. 대조 분자 scFv-3::SLT-1A-WT는 상대적 면역원성 분석법에서 실험된 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자의 아미노-카르복시 융합 배향의 반대로 구성되었고, 그리고 scFv-3::SLT-1A-WT의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 구성요소는 야생형 시가 독소 A1 단편(SEQ ID NO:4)으로 이루어졌고, 이는 "역-탈면역된(un-de-immunized)" 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 나타낸다.

[0901] [824] 4개의 상이한 쥐 실험이 실시되었고, 이에서 BALB/c 또는 C57BL/6 쥐는 한 군(group)당 6마리의 쥐로 이루어지는 치료군에 무작위로 할당되었고 그리고 상이한 치료군에 있는 쥐에는 상이한 세포-표적화 분자가 투여되었다. 제일 먼저, 세포-표적화 분자에 노출시키기 전에 각각의 쥐로부터 혈청 샘플이 채집되었다. 그 다음, 치료군에 있는 각각의 쥐는 1주에 3회씩 2주에 걸쳐 복강내의 주사로 샘플 세포-표적화 분자의 1회 투여량당 체중의 1킬로그램당 샘플 분자의 0.25밀리그램(mg/kg)을 투여하였다. 어느 샘플의 투여도 하지 않은 1주일 후, 샘플 세포-표적화 분자의 1회 투여량당 0.25mg/kg의 복강내의 주사가 1주에 3회씩 추가의 2주에 걸쳐 투여되었고, 그 결과 5주의 기간에 걸쳐 세포-표적화 분자의 총 12회의 투여량이 된다. 모든 연구에 대하여, 투여된 분자 SLT-1A-콤보1::scFv-1(SEQ ID NO:43), SLT-1A-콤보7::scFv-1(SEQ ID NO:44), SLT-1A-콤보10::scFv-1(SEQ ID NO:47), SLT-1A-콤보10::scFv-2(SEQ ID NO:61), SLT-1A-콤보12::scFv-1(SEQ ID NO:49), SLT-1A-콤보15::scFv-1(SEQ ID NO:51), SLT-1A-콤보16::scFv-1(SEQ ID NO:52), SLT-1A-콤보19::scFv-1(SEQ ID NO:55), SLT-1A-콤보22::scFv-2(SEQ ID NO:63), 및 대조 분자 SLT-1A-FR::scFv-1(SEQ ID NO:34) 및 SLT-1A-FR::scFv-2(SEQ ID NO:35)는 잘 받아들여졌고(well-tolerated), 그 결과 체중에 영향을 미치지 않거나 최소한의 효과를 야기했고, 임상증상을 야기하지 않았다. 5주의 투여 기간 중에 그리고 그 후에, 투여된 세포-표적화 분자를 표적하는 항체를 관찰하기 위하여 용액 내 ELISA를 사용하여 모든 쥐로부터 혈청이 채집되었다. 쥐 연구는 Piedmont, NC, 미국에 있는 Charles River Laboratories에서 실행되었다. 이러한 연구의 결과는 표 13-16 및 도 15-16에 나타냈다.

[0902] [825] 투여된 세포-표적화 분자를 인식하는 항체를 검출하기 위한 용액 내 ELISA는 실험되는 세포-표적화 분자의 결합 영역 scFv-(n)에 특이적이었으며, 다음과 같이 실행되었다. 각각의 세포-표적화 분자 및 그의 각자의 쥐-치료군에 대하여 상이한 ELISA 분석법이 실행되었으나 동일한 일반적인 용액 내 ELISA 분석법의 구성(setup)이 사용되었다. 각각의 세포-표적화 분자 및 그의 각자의 쥐-치료군에 대하여, 용액 내 ELISA 분석법의 구성은 그 군의 세포-표적화 분자의 scFv-(n)의 적절한 표적 생체분자만을 포함했다. 모든 용액 내 ELISA 분석법을 위하여, ELISA 플레이트 홈은 세포-표적화, 결합 영역 scFv-(n)의 생체분자로 코팅되었다. 쥐-치료군을 주사하는데 사용된 동일한 세포-표적화 분자는 그 군의 단 한마리의 쥐로부터 채집된 혈청을 가진 용액에서 4℃로 밤새 배양되었고, 그리고 그에 형성된 복합체(예를 들어, 세포-표적화 분자 및 혈청에 존재하는 항체를 포함하는 복합체)는 코팅된 ELISA 플레이트 홈을 사용하여 포획되었다. 쥣과, 면역글로불린 G 분자(IgG)를 포함하는 포획된 면역 복합체는 겨자무과산화효소에 결합된 항-쥐(anti-mouse) IgG, 2차 항체를 사용하여 검출되었다. 홈에 색원체의 HRP 기질을 더하고, 화학발광으로 인한 빛의 방출을 검출하는 것으로 HRP 활성이 검출되었다. 반응은 HCl을 첨가하는 것으로 중단되었고, 그리고 HRP 활성 또는 "ELISA 신호"는 450nM에서 플레이트 판독기(plate reader)를 사용하여 측정되었다. ELISA 신호 값은 "혈청 없음(no serum)" 음성 대조 홈으로부터 측정된 배경 신호를 뺀 후에 흡광도 값(Abs 450nM)으로서 계산되었다. 혈청은 상기 분석법의 포화 레벨(level of saturation) 이하의 흡광도 값을 감안하여 희석되었고, 희석률은 주어진 날에 모든 치료군에 있는 모든 쥐에 대해 동일했다. 이러한 용액 내 ELISA 분석법의 일반적인 구성에서, 더 큰 ELISA 신호 값은 투여된 세포-표적화 분자를 인식하는 더 많은 쥣과 IgG 항체의 존재, 다시 말해서 더 큰 면역원성을 나타낸다.

[0903] [826] 이러한 용액 내 ELISA 분석법에 근거하여, 4개의 연구의 모든 치료군에 있는 쥐는 주사를 통해 노출되기 전에 세포-표적화 분자를 인식하는 기형성(preformed) 혈청 항체를 가지지 않는 것으로 관찰되었다. 그러므로 용액 내 ELISA 분석법을 사용하는 이러한 연구의 쥐의 혈청에서의 항-"세포-표적화 분자" IgG 항체의 투여 후 검출은 새로운(*de novo*), 세포-표적화 분자의 투여 이후 유발된 항체 생산을 나타낸다.

[0904] [827] 투여된 세포-표적화 분자에 대한 쥣과 IgG 항체 반응은 4개의 연구에서 적절한 용액 내 ELISA 분석법을 사용하여 상이한 시점(time-point)에서 측정되었고, 그 결과는 표 13-16 및 도 15-16에 보고되었다. 각각의 시점에서, 혈청 샘플은 ELISA 신호 값이 분석법의 역동범위 내에 남아있도록 희석되었다. 독립적인 연구에서 단 하나의 시점에 대하여, 모든 혈청 샘플은 동일하게 희석되었다. 독립적인 혈청 수집 시점에서 각각의 쥐-치료군

에 대한 평균 ELISA 흡광도 값("평균 ELISA 신호")이 계산되었다. 이러한 상대적 면역원성 연구를 실시하는데에 있어서, 특정 치료군의 쥐에 주사된 것과 동일한 세포-표적화 분자가 동일한 군의 쥐로부터만 채집된 혈청으로부터 혈청 항체를 포획하기 위해 ELISA 분석법에 사용되었다. 다시 말해, SLT-1A-FR::scFv-1(SLT-1A-FR::scFv-1 대조군)이 투여된 쥐의 혈청에 있는 항-"세포-표적화 분자" IgG 항체가 포획되어 SLT-1A-FR::scFv-1만을 사용하여 특이적으로 설계된 ELISA 분석법에서 검출되었고, 그리고 유사하게 SLT-1A-콤보7::scFv-1(예를 들어, SLT-1A-콤보7::scFv-1 군)이 투여된 쥐의 혈청에 있는 항-"세포-표적화 분자" IgG 항체가 포획되어 SLT-1A-콤보7::scFv-1만을 사용하여 특이적으로 설계된 ELISA 분석법에서 검출되었다.

[0905] [828] 독립적인 혈청 수집 시점에서 각각의 쥐-치료군에 대한 평균 ELISA 신호 값이 계산되었고, 그 다음에 상기에 기술된 대조 세포-표적화 분자로 치료받은 대조군에 대해 동일한 각자의 시점의 평균 ELISA 흡광도 값에 비례하는 각각의 시점에서의 각각의 군에 대한 상대적 면역원성이 계산되었다. 대조 분자(예를 들어, SLT-1A-FR::scFv-(n) 또는 scFv-3::SLT-1A-WT)의 면역원성에 비해 특정 시점의 주어진 연구에서의 각각의, 실험된, 모범적인 세포-표적화 분자 (SLT-1A-콤보(n)::scFv-(n))의 상대적 면역원성은 다음의 공식을 사용하여 계산되었다: (세포-표적화 분자의 ELISA 신호 - "혈청 없음" 대조군의 평균 ELISA 신호) / (대조 분자의 평균 ELISA 신호 - "혈청 없음" 대조군의 평균 ELISA 신호) x 100. 도 15-16을 만들기 위하여, 각각의 쥐-치료군에 대한 대조 분자 ELISA 신호의 퍼센트는 Y축에 그래프되었고, 혈청이 수집된 날은 X축에 그래프되었다. 각각의 세포-표적화 분자에 대한 표유동물 IgG 반응을 측정하기 위해, 평균 ELISA 신호("평균 신호") 및 대조 분자 SLT-1A-FR::scFv-(n)의 평균 신호의 퍼센트("대조군의 퍼센트")가 각각의 쥐-치료군에 대해 계산되었다(표 13-16).

[0906] [829] 제1 쥐 연구의 상대적 면역원성 분석법의 결과는 도 15-Panel A 및 표 13에 표시되었다. 1일의 계산에 ELISA 신호 값 0을 가진 전처리(pre-treatment) 혈청이 관여되기 때문에, 용어 "N/A"는 "해당 없음"을 표시하기 위해 사용되었다.

표 13

[0907]

혈청 채집 일차	SLT-1A-콤보7::scFv-1		대조군 SLT-1A-FR::scFv-1	
	평균 ELISA 신호	대조군의 퍼센트	평균 ELISA 신호	대조군의 퍼센트
1	0	N/A	0	100
15	0.02	3.90%	0.49	100
22	0.10	11.20%	0.87	100
29	0.20	27.30%	0.73	100
36	0.33	35.60%	0.93	100
43	0.20	24.60%	0.80	100
50	0.19	26.30%	0.73	100

[0908] **표 13.** SLT-1A-FR::scFv-1와 비교되는 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1의 상대적 면역원성 [830] 제1의 상대적 면역원성, 쥐 연구의 결과는 대조 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1에 비해서 모든 시점에서 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1이 감소된 면역원성을 보인다는 것이었다. SLT-1A-콤보7::scFv-1 치료군에 대한 평균 ELISA 흡광도 값은 1일 차 이후 모든 시점에서 SLT-1A-FR::scFv-1 치료군보다 더 낮았다(1일 차에는 혈청이 전처리로 채집되었다). 실험된 세포-표적화 분자에 대하여, 항-"세포-표적화 분자" IgG 반응은 15일 차에 처음 관찰되었고(6번째 투여로부터 3일 후), 그리고 나서 줫과 IgG 반응이 모든 차후의 시점에서 관찰되었다: 22일 차(6번째 투여량의 투여로부터 10일 후, 7번째 투여량의 투여 전), 29일 차(9번째 투여량의 투여로부터 3일 후, 10번째 투여량의 투여 전), 36일 차(마지막 투여량의 투여로부터 10일 후), 43일 차(11번째 투여량의 투여로부터 10일 후), 그리고 50일 차(마지막 투여량으로부터 17일 후)(도 15-panel A; 표 13). 표 13의 데이터는 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1과 비교하여 탈면역된, 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보 7을 포함하는 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::scFv-1은 감소된 면역원성을 가진 것을 보여준다. 이러한 결과는 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단-저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 스캐폴드 콤보7로 이루어진 시가 독소 작동체 폴리펩타이드만을 포함하는 분자가 (1) 야생형 시가-유사 독소 A1 단편 또는 (2) 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-FR을 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이를 포함하는 분자와 비교했을 때 감소된 면역원성을 보인다는 것을 시사한다.

[0909] [831] 제2의 쥐 연구로부터의 상대적 면역원성 분석법의 결과는 도 15-Panel B 및 표 14에 표시되었다.

표 14

[0910]

혈청 채집 일자	SLT-1A-콤보10::scFv-1		SLT-1A-콤보16::scFv-1		SLT-1A-콤보19::scFv-1		대조군 SLT-1A-FR::scFv-1
	평균 신호	대조군의 퍼센트	평균 신호	대조군의 퍼센트	평균 신호	대조군의 퍼센트	평균 신호
1	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0
15	0.36	19.2	0.26	13.5	1.21	63.7	1.9
22	0.44	24.3	0.44	24.4	1.29	71.2	1.81
29	0.27	19.5	0.71	51.5	1.21	87.2	1.38
36	0.59	38.4	1.10	71.2	1.46	94.6	1.55
40	0.83	43.3	1.38	71.5	2.06	106.8	1.93

[0911] **표 14.** 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자의 상대적 면역원성[832] 제2의 상대적 면역원성, 쥐 연구의 결과는 대조 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1에 비해서 36일 차까지 모든 시점에서 실험된 모범적인 세포-표적화 분자(SLT-1A-콤보10::scFv-1, SLT-1A-콤보16::scFv-1, 및 SLT-1A-콤보19::scFv-1)가 감소된 면역원성을 보인다는 것이었다(도 15-panel B; 표 14). 실험된 세포-표적화 분자에 대하여, 항-"세포-표적화 분자" IgG 반응은 15일 차에 처음 관찰되었고(6번째 투여로부터 3일 후), 그리고 나서 줫과 IgG 반응이 모든 차후의 시점에서 관찰되었다: 22일 차(6번째 투여량의 투여로부터 10일 후, 7번째 투여량의 투여 전), 29일 차(9번째 투여량의 투여로부터 3일 후, 10번째 투여량의 투여 전), 36일 차(마지막 투여량의 투여로부터 3일 후), 그리고 40일 차(마지막 투여량의 투여로부터 7일 후)(도 15-panel B; 표 14). 15일 차 그리고 22일 차 모두에서, 대조 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1이 투여된 군에 있는 쥐는 ELISA 신호에 의해 나타난 바와 같이, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 스캐폴드(SLT-1A-콤보10, SLT-1A-콤보16, 및 SLT-1A-콤보19)를 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자가 투여된 군에 있는 쥐보다 더 큰 규모(magnitude)의 총 IgG 항체 반응을 보였다(도 15; 표 14). 29일 차, 36일 차, 그리고 40일 차에서, SLT-1A-콤보16::scFv-1 및 SLT-1A-콤보19::scFv-1이 투여된 군에 대한 평균 ELISA 신호 값의 평균 대조 ELISA 신호의 퍼센트는 SLT-1A-콤보1::scFv-1이 투여된 군의 것보다 더 높았다. 모든 시점에서, SLT-1A-콤보19::scFv-1 군에 대한 평균 ELISA 신호 값의 평균 대조 ELISA 신호의 퍼센트는 SLT-1A-콤보1::scFv-10 또는 SLT-1A-콤보16::scFv-1이 투여된 군의 평균 ELISA 신호 값의 퍼센트보다 더 높았다.

[0912] [833] 제3의 쥐 연구로부터의 상대적 면역원성 분석법의 결과는 표 15 및 도 15-Panel C에 표시되었다.

표 15

[0913]

혈청 채집 일차	SLT-1A-콤보10::scFv-2			대조 1 scFv-3::SLT-1A-WT	대조 2 SLT-1A-FR::scFv-2
	평균 ELISA 신호	대조 1 scFv-3::SLT-1A-WT의 퍼센트	대조 2 SLT-1A-FR::scFv-2의 퍼센트	평균 ELISA 신호	평균 ELISA 신호
1	0	N/A	N/A	0	0
15	0.11	7.4%	4.9%	1.49	2.25
22	0.27	12.3%	9.6%	2.20	2.81
29	1.28	40.6%	35.2%	3.15	3.64
SLT-1A-콤보22::scFv-2					
혈청 채집 일차	평균 ELISA 신호	대조 1 scFv-3::SLT-1A의 퍼센트	대조 2 SLT-1A-FR::scFv-2의 퍼센트	대조 1 평균 ELISA 신호	대조 2 평균 ELISA 신호
1	0	N/A	N/A	0	0
15	0.60	40.3%	26.7%	1.49	2.25
22	1.13	51.4%	40.2%	2.20	2.81

29	2.73	86.7%	75.0%	3.15	3.64
SLT-1A-콤보10::scFv-2				대조 3 SLT-1A-콤보22::scFv-2	
혈청 채집 일차	평균 ELISA 신호	대조 3 SLT-1A-콤보22::scFv-2의 퍼센트		평균 ELISA 신호	
1	0	N/A		0	
15	0.11	18.3%		0.60	
22	0.27	23.9%		1.13	
29	1.28	46.9%		2.73	

[0914] **표 15.** 대조 분자 및 서로와 비교되는 모범적인 세포-표적화 분자의 상대적 면역원성[834] SLT-1A-콤보10::scFv-2 및 SLT-1A-콤보22::scFv-2 치료군에 대한 평균 ELISA 흡광도 값은 1일 차부터 29일 차까지 모든 시점에서 SLT-1A-FR::scFv-2 및 scFv-3::SLT-1A-WT 치료군의 것보다 더 낮았다. 표 15의 데이터는 각각 탈면역된, 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보10::scFv-2 및 SLT-1A-콤보22::scFv-2가, 반대의 카르복시-아미노 융합 배향의 상이한 scFv(scFv-3)의 맥락에서 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv2 및 야생형 SLT-1 A1 단편과 비교하여 감소된 면역원성을 보인 것을 나타낸다. 이러한 결과는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역이 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단-저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 스캐폴드 콤보10 또는 콤보22로 이루어진 세포-표적화 분자가 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역이 (1) 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 (2) 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-FR로 이루어진 세포-표적화 분자와 비교해 감소된 면역원성을 보인다는 것을 시사한다.

[0915] [835] 제4의 쥐 연구로부터의 상대적 면역원성 분석법의 결과는 도 16 및 표 16에 표시되었다.

표 16

[0916]

혈청 채집 일차	SLT-1A-콤보1::scFv-1		SLT-1A-콤보10::scFv-1		SLT-1A-콤보12::scFv-1		SLT-1A-콤보15::scFv-1		대조 1 SLT-1A-FR::scFv-1
	표준 신호	대조1의 퍼센트	표준 신호	대조1의 퍼센트	표준 신호	대조1의 퍼센트	표준 신호	대조1의 퍼센트	표준 신호
1	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0
15	0.136	41.14	0.004	1.17	0.020	6.09	0.009	2.88	0.329
22	0.442	61.54	0.023	3.24	0.063	8.71	0.053	7.43	0.719
29	0.937	47.81	0.065	3.33	0.547	27.89	0.215	10.98	1.959
36	1.949	94.08	0.551	26.60	1.117	53.90	0.551	26.59	2.072
40	2.247	99.19	0.873	38.55	1.576	69.57	0.832	36.75	2.265

혈청 채집 일차	SLT-1A-콤보10::scFv-1		대조 2 SLT-1A-콤보1::scFv-1
	평균 ELISA 신호	대조 2 SLT-1A-콤보1::scFv-1의 퍼센트	평균 ELISA 신호
1	0	N/A	0
15	0.004	2.85%	0.136
22	0.023	5.27%	0.442
29	0.065	6.97%	0.937
36	0.551	28.27%	1.949
40	0.873	38.87%	2.247

[0917] **표 16.** SLT-1A-FR::scFv-1와 비교되는 모범적인 세포-표적화 분자의 상대적 면역원성[836] 제4의 면역원성 연구의 결과는 실험된 모범적인 세포-표적화 분자가, 적어도 초기의 시점에서는, 대조 세포-표적화 분자 SLT-1A-

FR::scFv-1과 비교해 감소된 면역원성을 보였다는 것이다(도 14-panel A; 표 16). 혈청은 전처리로 1일 차에 채집되었다. 실험된 세포-표적화 분자에 대하여, 항-"세포-표적화 분자" IgG 반응은 15일 차에 처음 관찰되었고(6번째 투여로부터 3일 후), 그리고 나서 줫과 IgG 반응이 모든 차후의 시점에서 관찰되었다: 22일 차(6번째 투여량의 투여로부터 10일 후, 7번째 투여량의 투여 전), 29일 차(9번째 투여량의 투여로부터 3일 후, 10번째 투여량의 투여 전), 36일 차(마지막 투여량의 투여로부터 3일 후), 그리고 40일 차(마지막 투여량의 투여로부터 7일 후)(도 14; 표 16). 15일 차, 22일 차, 그리고 29일 차 모두에서, 대조 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-1이 투여된 군에 있는 쥐는 ELISA 신호에 의해 나타난 바와 같이, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 스캐폴드(SLT-1A-콤보1, SLT-1A-콤보10, SLT-1A-콤보12, 및 SLT-1A-콤보15)를 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자가 투여된 군에 있는 쥐보다 더 큰 규모의 총 IgG 항체 반응을 보였다(도 16; 표 16). 모든 시점에서, SLT-1A-콤보1::scFv-1 치료군에 대한 평균 ELISA 신호 값의 평균 대조 ELISA 신호의 퍼센트는 SLT-1A-콤보10::scFv-1, SLT-1A-콤보12::scFv-1, 및 SLT-1A-콤보15::scFv-1이 투여된 치료군에 대한 평균 ELISA 신호 값의 퍼센트보다 더 높았다. 36일 차 그리고 40일 차에서, SLT-1A-콤보12::scFv-1이 투여된 치료군에 대한 평균 ELISA 신호 값의 평균 대조 ELISA 신호의 퍼센트는 SLT-1A-콤보10::scFv-1 및 SLT-1A-콤보15::scFv-1이 투여된 치료군에 대한 것보다 더 높았다. 이러한 결과는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역이 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단-저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 스캐폴드 SLT-1A-콤보1, SLT-1A-콤보10, SLT-1A-콤보12, 및 SLT-1A-콤보15로 이루어진 세포-표적화 분자가 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역이 (1) 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 또는 (2) 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-FR로 이루어진 세포-표적화 분자와 비교해 감소된 면역원성을 보인다는 것을 시사한다.

[0918] [837] 제2, 제3, 및 제4의 쥐 연구에서 실험된 세포-표적화 분자 중에서, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 스캐폴드 SLT-1A-콤보10가, 실험된 조건 하에서 이 상대적 면역원성 분석에 의하여, 가장 탈면역된 것으로 보여진다(도 15-16; 표 14-16 참조). 이 시가 독소 작동체 스캐폴드는 (1) 5개의 파괴된 에피토프 영역, 그 중 2개는 아미노산 치환을 가지는 것, 그리고 (2) 포매된 이종 T-세포 에피토프에 의해 파괴된 내인성 에피토프를 포함하였다. 제2 연구에서는, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 스캐폴드 SLT-1A-콤보16이, 특히 초기의 시점에서, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 스캐폴드 SLT-1A-콤보19보다 더 탈면역된 것으로 나타났다(도 15-panel B; 표 14 참조). 제4 연구에서는, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 스캐폴드 SLT-1A-콤보1이 실험된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(1, 10, 12 및 15) 중에 가장 적게 탈면역된 것으로 나타났다(도 16-panel A; 표 16 참조). 제4 연구에서는, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 스캐폴드 SLT-1A-콤보15가, 특히 나중의 시점에서, SLT-1A-콤보12보다 더 탈면역된 것으로 나타났다(도 16-panel A; 표 16 참조).

[0919] [838] 이러한 면역원성 연구의 결과는 에피토프 영역 파괴, 아미노산 치환 및 포매된 이종 CD8+ T-세포 에피토프의 2가지 유형이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 탈면역화에 기여할 수 있다는 것을 나타낸다. 또한, 동일한 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에서 파괴의 모든 유형의 조합은 더 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 야기할 수 있다. 이러한 조합된, 탈면역된, CD8+ T-세포 과다-면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 모범적인, 세포독성 세포-표적화 분자가 투여된 군에 있는 쥐에서의 항체 유도의 종합적인 규모는 프로테아제-절단 저항성이지만 그 외에는 야생형인 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하는 세포-표적화 분자가 투여된 군에 있는 쥐에서의 항체 유도의 규모에 비해 감소되었다. 특정의, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 스캐폴드를 포함하는 세포-표적화 분자의 ELISA 신호 값의 감소는 이러한 특정 스캐폴드가 성공적으로 탈면역되었음을 나타낸다(즉 포유동물에서 감소된 면역원성 잠재력을 가졌다). 그러므로 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보1, SLT-1A-콤보7, SLT-1A-콤보10, SLT-1A-콤보12, SLT-1A-콤보15, SLT-1A-콤보16, 및 SLT-1A-콤보19는 포유동물에서 감소된 면역원성 잠재력을 보였고, 그리고 이러한 폴리펩타이드를 포함하는 모든 모범적인 세포-표적화 분자는 StxA 및 SLT-1A에서 아미노산 잔기 238 내지 257로부터의 선천적으로 배치된 영역에서의 퓨린-절단 모티프 돌연변이에 의해, 야생형만을 또는 단지 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 동족(analogous) 분자와 비교하여 탈면역화되어야 한다.

[0920] [839] 실험된 상이한, 조합된, 탈면역된, 프로테아제-절단성의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 면역원성 잠재력에서 관찰된 차이점은 탈면역된 하위영역 및/또는 포매된 T-세포 에피토프 하위영역의 특정 조합이 면역원성을 상이한 규모로 감소시키는 것을 보여준다. 예를 들어 연구 2에서, SLT-1A-콤보10은, 특히 나중의 시점에서(표 14; 도 15-panel B), 콤보16 및 콤보19가 SLT-1A-콤보10이 포함하는 것보다 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 더 많은 파괴된 에피토프 영역 및 총 아미노산 잔기 치환을 가졌음에도 불구하고(표 8), SLT-1A-콤보16 및 SLT-1A-콤보19보다 더 탈면역되어 있었다. 연구 4에서, SLT-1A-콤보10은, 특히 나중의 시점에서(표 16; 도 16-

panel A), SLT-1A-콤보12 및 SLT-1A-콤보15 모두 SLT-1A-콤보10이 포함하는 것보다 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 비해 더 많은 파괴된 에피토프 영역 및 총 아미노산 잔기 치환을 가졌음에도 불구하고(표 8), SLT-1A-콤보12보다 더 탈면역되어 있었다. 그러므로 추가적인 B-세포 에피토프 영역 파괴의 누계의 조합(cumulative combination)은 반드시 면역원성의 추가적인 감소를 야기하지 않았고, 오히려, 예를 들어 나중의 시점에서와같이, 원치않는 면역원성의 증가를 야기할 수 있다(도 15-panel B 참조 및 SLT-1A-콤보10에 대한 결과를 SLT-1A-콤보16 및 SLT-1A-콤보19에 대한 결과와 비교).

[0921] I. 모범적인 세포-표적화 분자가 가진, 제시를 위해 T-세포 에피토프-펩타이드를 세포의 MHC 클래스 I 경로에 전달하는 능력 실험

[0922] [840] MHC 클래스 I 시스템에 의한 T-세포 에피토프의 제시는 CTL-매개 용해에 의한 사멸을 위해 제시되는 세포를 표적하고 그리고 또한 국소 부위(local area)에 면역 자극을 유발시킨다. 이종 면역원성 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자를 조작(engineering)하는 것으로 면역자극성(immuno-stimulatory) 항원의 표적화된 전달 및 제시가 이루어질 수 있다. 표적 세포에 의한, 예를 들어 높은 면역원성을 가진 공지된 바이러스 항원과 같은, 면역자극성 비자기(non-self) 항원의 제시는 다른 면역 세포에 표적 세포를 파괴하고 그에 더하여 유기체 내의 그 영역으로 더 많은 면역 세포를 동원하도록 신호를 보낸다.

[0923] [841] 탈면역화 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역 내에서 표적 세포 표면에 T-세포 에피토프 제시를 위한 준비를 동시에 하기 위하여, 예측된 B-세포 에피토프 영역이 그 내의 아미노산 잔기를 인간 MHC 클래스 I 분자와 결합할 것으로 예측된 면역원성 T-세포 에피토프 영역으로 대치하는 것으로 파괴되었다.

[0924] [842] 이 실시예에서는 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자가 가진, 표적 세포 표면으로의 제시를 위해 표적 세포의 MHC 클래스 I 경로에 T-세포 에피토프를 전달하는 능력이 조사된다. 그에 더하여, 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자에 의해 전달된 T-세포 에피토프의 표적 세포의 MHC 클래스 I 제시의 기능적인 결과(functional consequences)는 MHC I 분자에 의해 전달된 에피토프-펩타이드의 제시에 의해 유발된 다양한 면역 반응을 관찰하는 것으로 조사된다.

[0925] 1. 세포 표면에서의 제시를 위해 T-세포 에피토프-펩타이드를 MHC 클래스 I 경로에 전달하는 분자의 능력 실험

[0926] [843] 당업계에 공지된 통상적인 분석법이 본 발명의 모범적인 분자가 T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 분자에 전달하는 능력을 조사하는데 사용된다(예를 들어, WO 2015/113007 참조). 구체적으로, 유동 세포분석법이 전달 및 표적 세포의 표면에 있는 MHC 클래스 I 분자를 가진 복합체에 있는 T-세포 에피토프-펩타이드(시가 독소 작동체 폴리펩타이드에 삽입 또는 포매됨)의 세포외 전시(display)를 나타내기 위해 사용된다. 이 유동 세포분석법은 가용성 인간 T-세포 수용체(TCR) 다합체(multimer) 시약(Soluble T-Cell Antigen Receptor STAR™ Multimer, Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)을 사용하고, 이는 각각 상이한 에피토프-인간 HLA 복합체와의 고친화성 결합을 가진다.

[0927] [844] 각각의 STAR™ TCR 다합체 시약은 특성 T-세포 수용체로부터 유도되고 그리고 특정한 MHC 클래스 I 분자의 맥락에서 제시된 특정 펩타이드를 인식하기 위해 선택된 TCR의 능력에 근거한 특정 펩타이드-MHC 복합체의 검출을 가능하게 한다. 이러한 TCR 다합체는 비오티닐화되고(biotinylated) 스트렙타비딘과 다합체화된(multimerized) 재조합(recombinant) 인간 TCR으로 구성된다. TCR 다합체는 피코에리트린(PE)으로 표지된다. 이러한 TCR 다합체 시약은, 각각의 가용성 TCR 다합체 유형이 다양한 조건하에서 특정 펩타이드-MHC 복합체를 인식하고 그에 안정적으로 결합하기 때문에, 인간 세포의 표면에 제시된 특정 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체의 검출을 가능하게 한다(Zhu X et al., *J Immunol* 176: 3223-32 (2006)). 이러한 TCR 다합체 시약은 세포의 표면에 있는 펩타이드-MHC 클래스 I 복합체의 유동 세포분석법에 의한 식별 및 정량화(quantitation)를 가능하게 한다.

[0928] [845] 이 실시예에서 사용된 표적 세포는 ATCC(Manassas, VA, U.S.), 미국 국립 암 연구소(Frederick, MD, U.S.), 및/또는 DSZM(Braunschweig, DE)으로부터 구할 수 있다. 당업계에 공지된 표준 유동 세포분석법을 사용하여, 표적 세포는 그의 세포 표면에서 적절한 MHC-클래스 I 분자 및 이 실시예에서 사용된 세포-표적화 분자의 세포-표적화 모이어티의 세포외 표적 생체분자 모두 발현하는 것이 확인된다.

[0929] [846] 표적 세포는 포매된 또는 삽입된 T-세포 에피토프를 포함하는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 각각 포함하는 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자로 처리된다. 이 실시예에서 실험된 특정한 본 발명의 모범적인 분자는 다음의 돌연변이 하나 또는 모두의 부가에 의해 촉매적으로 손상되거나 또는 비활성화된다: Y77S 및 E167D. 표적 세포의 세트는 시가 독소에 대한 세포-유형 특이 민감도를 고려하여 다른 이들이 사용하는 농도와

유사한 농도로 상이한 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자의 외인성 투여로 처리된다(예를 들어, Noakes K et al., *FEBS Lett* 453: 95-9 (1999) 참조). 그 뒤에 처리된 세포는 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역에 의해 매개되는 중독(intoxication)이 일어나도록, 37℃ 및 5% 이산화탄소의 대기를 포함하는, 표준 조건에서 6시간 동안 배양된다. 그런 다음 세포는 세포 배양 배지로 세척되고, 새로운(fresh) 세포 배양 배지에 재-현탁되고(re-suspended), 그리고 적절한 STAR™ 다합체 시약으로 염색시키기 전에 20시간 동안 배양된다. 추가적인 시점 및 구성 조건 또한 실험되었다.

[0930] [847] 대조군으로서, 표적 세포의 세트는 3가지 조건으로 처리된다: 1) 외인성 분자가 부가되지 않은, 어느 처리도 되지 않게("미처리(untreated)"), 2) 외인적으로 투여된 대조 항원-펩타이드로, 그리고 3) 외인적으로 투여된 펩타이드 로딩 증강자(Peptide Loading Enhancer)("PLE," Altor Bioscience Corp., Miramar, FL, U.S.)와 결합된 대조 항원-펩타이드로 처리. PLE와 결합된 대조 항원-펩타이드 처리는 외인성 펩타이드 로딩을 감안하고, 그리고 양성 대조의 역할을 했다. 적절한 MHC 클래스 I 일배체형(haplotype)을 전시하는 세포는 세포 외 공간으로부터(즉 적용된 펩타이드의 세포 내재화가 없을 때) 또는 B2-마이크로불린 및 그 외 구성요소의 혼합물인 PLE가 있을 때 적절한 외인성으로 적용된 펩타이드를 강제로 로딩하게할 수 있다.

[0931] [848] 처리 후, 모든 세포의 세트는 세척되고 그리고 적절한 STAR 다합체 시약과 한 시간 동안 얼음에서 배양된다. 세포는 세척되고 그리고 샘플의 형광도는 집단에 있는 세포에 결합된 STAR™ 다합체의 존재 검출 및 그를 정량화하기 위해 Accuri™ C6 유동 세포측정기(BD Biosciences, San Jose, CA, U.S.)를 사용하여 유동 세포분석법으로 측정된다(본 명세서에서 때때로 "염색(staining)"이라 칭함).

[0932] [849] 미처리된 대조군은 미처리된 대조군으로부터의 세포의 1% 이하가 결과적으로 "양성" 게이트("positive" gate)로 가는(배경 신호를 나타냄) 게이트를 사용하는 것으로 양성 및 음성 세포 집단을 식별하는데에 사용된다. 그 뒤에 동일한 게이트는 각각의 샘플에 대해 양성 집단을 특징짓기 위해 다른 샘플에 적용된다.

[0933] [850] 중독된 표적 세포의 세포 표면에서 인간 MHC 클래스 I 분자를 갖는, 외인적으로 투여된, 포매된 또는 삽인된 T-세포 에피토프 복합체의 검출은 포매된 또는 삽입된 T-세포 에피토프-펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자가 표적 세포 표면에서의 표면 제시를 위해 표적 세포에 침투하고, 충분한 준세포 라우팅을 실행하고, 그리고 필요한 만큼의 T-세포 에피토프를 MHC 클래스 I 경로에 전달할 수 있음을 나타낸다.

[0934] 2. 분자가 표적 세포의 세포독성 T-세포 매개 세포 용해 및 그 외 면역 반응을 유발시키는 능력 실험

[0935] [851] 당업계에 공지된 통상의 분석법은 표적 세포의, 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자에 의해 전달된 T-세포 에피토프의 MHC 클래스 I 제시의 기능적 결과를 조사하는데 사용된다(예를 들어, WO 2015/113007 참조). 조사되는 기능적 결과는 CTL 활성화, CTL-매개 표적-세포-사멸, 및 CTL에 의한 사이토카인 방출을 포함한다.

[0936] [852] CTL-기반 세포독성 분석법은 에피토프 제시의 결과를 평가하는데 사용된다. 상기 분석법은 조직-배양 표적 세포 및 T-세포를 사용한다. 표적 세포는 WO 2015/113007에 기술된 대로 중독시킨다. 간단하게, 표적 세포는 상이한 외인적으로 투여된 세포-표적화 분자와 함께 표준 조건에서 6시간 동안 배양되고, 여기에서 특정의 세포-표적화 분자는 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함한다. 그 다음, 중독된 표적 세포에 CTL이 더해지고 그리고 T-세포가 에피토프-펩타이드/MHC 클래스 I 복합체를 전시하는 어느 표적-세포라도 인식하고 그를 결합시킬 수 있도록 배양된다. 그 뒤에 표적 세포에 CTL 결합, CTL-매개 세포 용해로 인한 표적-세포-사멸, 및 인터페론 감마 또는 인터류킨과 같은 사이토카인의 방출을 포함하는 특정의 기능적 결과가 ELISA 또는 ELIspot으로, 숙련자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 조사된다.

[0937] [853] 에피토프-펩타이드/MHC 클래스 I 복합체를 전시하는 표적 세포로 인한 CTL의 활성화는 시중에서 구할 수 있는 CTL 반응 분석법, 예를 들어 CytoTox96® 비-방사능 분석법(Promega Corp., Madison, WI, U.S.), Granzyme B ELISpot 분석법(Mabtech, Inc., Cincinnati, OH, U.S.), 카스파제 활성 분석법, 및 LAMP-1 전위(translocation) 유동 세포분석법을 사용하여 정량화된다. 구체적으로 표적 세포의 CTL-매개 사멸을 모니터하기 위하여, 당업계에서 기술된 바와 같이 시험관 내 그리고 체내 조사를 위해 표적-세포에 카르복시플루오레세인 석신이미딜 에스테르(CFSE)가 사용된다(예를 들어, Durward M et al., *J Vis Exp* 45 pii 2250 (2010) 참조).

[0938] 실시예 2의 요약

[0939] [854] 복수의 B-세포 에피토프 영역 파괴를 가진 조합된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 모범적인 세포-표적화 분자는 대조 분자에 비해 항원성 및 면역원성 모두에서의 감소가 보여주는 바와 같이 탈면역되었다. 그에 더하여 이 실시예는 복수의 B-세포 에피토프 영역 파괴, 퓨린 절단 모티프 파괴, 및/또는 포매된 T-세포 에피토프를 포함하는 조합된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 특정의, 탈면역된 세포

-표적화 분자가, 예를 들어 촉매성 리보솜 억제, 세포내 라우팅, 및 세포독성과 같은, 상당한 수준의 하나 이상의 시가 독소 작동체 기능을 유지한다는 것을 보여준다.

[0940] [855] 표 17은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보1, SLT-1A-콤보7, SLT-1A-콤보10, SLT-1A-콤보12, SLT-1A-콤보15, SLT-1A-콤보16, 또는 SLT-1A-콤보19를 포함하는 본 발명의 모범적인, 프로테아제-절단 저항성의, 탈면역된 세포-표적화 분자에 대한 실시예 2로부터의 결과를 요약한다.

표 17

[0941]

세포-표적화 분자 스캐폴드	**세포독성** (CD_{50} in nM) 세포주에 따라 다름	**면역원성** SLT-1A-FR::scFv-1과 비교
SLT-1A-콤보1::scFv-1	0.02	41-99%
SLT-1A-콤보7::scFv-1	0.01, 0.02, 0.03, 0.12, 0.13, 0.39	4-36%
SLT-1A-콤보10::scFv-1	0.03, 0.07, 0.08, 0.25, 0.84	1-43%
SLT-1A-콤보12::scFv-1	0.07, 0.18	6-70%
SLT-1A-콤보15::scFv-1	0.05, 0.09	3-37%
SLT-1A-콤보16::scFv-1	0.03, 0.12	14-72%
SLT-1A-콤보19::scFv-1	0.03, 0.16	64-107%
SLT-1A-FR::scFv-1	0.01, 0.02, 0.05, 0.10, 0.28	100%

[0942] **표 17.** 포유동물에서 세포독성 및 감소된 면역원성 잠재력에 대해 실증적으로 실험된 모범적인 세포-표적화 분자의 요약[856] 표 17에 표시된 본 발명의 모범적인, 프로테아제-절단 저항성의, 탈면역된 세포-표적화 분자 모두 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 세포-표적화 분자에 필적하는 상당한 수준의 세포독성을 보였다. 이러한 본 발명의 모범적인, 프로테아제-절단 저항성의, 탈면역된 세포-표적화 분자는 리보솜에 의한 번역(translation)의 촉매성 억제, 야생형 시가 독소 A 서브유닛 및/또는 A1 단편에 필적하는 세포내 라우팅, 그리고 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 A 서브유닛을 포함하는 세포-표적화 분자에 필적하는 세포독성을 보였다. 이러한 본 발명의 모범적인, 프로테아제-절단 저항성의, 탈면역된 세포-표적화 분자는 야생형 시가 독소 A 서브유닛 및/또는 A1 단편에 필적하는 수준의 촉매 활성을 보인다. 이러한 본 발명의 모범적인, 프로테아제-절단 저항성의, 탈면역된 세포-표적화 분자는 야생형 시가 독소 A 서브유닛 및/또는 A1 단편에 필적하는 수준의 세포독성을 보인다. 이러한 본 발명의 세포-표적화 분자는 모두 (1) 야생형 시가 독소 A1 단편 및/또는 (2) 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-FR로 이루어진 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역을 포함하는 세포-표적화 분자에 비해 포유동물에서 감소된 면역원성을 보였다. 또한, 본 발명의 특정의 세포-표적화 분자는 향상된 안정성, 향상된 체내 내약성(tolerability), 그리고/또는 표적 세포에 의한 MHC 클래스 I 제시를 위해 이종 T-세포 에피토프를 전달하는 능력을 보인다.

[0943] [857] 실시예 2가 보인 결과는 상당한 수준의 하나 이상의 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 항원성 및/또는 면역원성에 더 큰 감소를 일으키기 위해 다양한, 모범적인 에피토프 영역 파괴가 하나의 분자로 결합될 수 있으며(예를 들어, WO 2015/113005 참조), 때때로, 예를 들어 퓨린-절단 저항성 및/또는 이종 T-세포 에피토프를 표적 세포에 전달하는 능력과 같은, 야생형 시가 독소 A 서브유닛에 존재하지 않는 또 다른 기능적 특성(들)을 제공한다는 견해를 강화한다. 본 발명의 특정의, 조합된, 탈면역된 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드는, 예를 들어 SLT-1A-콤보7 SLT-1A-콤보10, 및 SLT-1A-콤보15와 같은, 그의 부분적으로 탈면역된 하위영역들의 총합에 비해 면역원성에서 상승감소(synergistic reduction)를 보인다.

[0944] [858] 다음의 치환은 상당한 수준의 시험관 내 리보솜 억제 및/또는 세포독성을 유지한 적어도 하나의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드에서 이루어지고 실험되었다: K1A, K1M, T4I, S8I, T9I, K11A, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, T45V, S45I, T45I, G46P, D47M, N48V, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F, E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, G110A, D111T, D141A, V154A, G147A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, S189A, D198A, R205A, C242S, R248A, 및 R251A.

[0945] [859] 선험적으로(*a priori*) 성공적인 치환을 예측하는데에 있어 어려움에 불구하고, 본 명세서의 실시예에서 제공된 데이터는 특정의 아미노산 치환이 상당한 시가 독소 작동체 기능(들)을 유지하면서 성공적으로 항원성

및/또는 면역원성을 감소할 공산이 있다 믿을 이유를 제공한다. 본 명세서에 사용된 "성공적"이란 표현은 예측된 에피토프 영역에서의 하나 이상의 아미노산 잔기 치환이 하나 이상의 시가 독소 작동체 기능을 유지한 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 야기했다는 의미로 사용된다. 예를 들어, 성공적으로 허용되는(tolerating) 치환으로서 본 명세서에서 나타낸 특정 아미노산 위치에서의 치환은 특정의 다른 아미노산으로 치환되었을 때 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 유지하는데 성공적일 공산이 크다. 성공적인 단일 아미노산 치환은 상당한 시가 독소 작동체 기능(들)을 유지하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성하기 위해 일반적으로 상이한 에피토프 영역에서의 다른 성공적인 아미노산 치환과 결합될 수 있다. 유사하게, 동일한 에피토프 영역 내에서 복수의 단일 아미노산 치환을 가진 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자가 효소 활성을 유지했다는 실증은 동일한 에피토프 영역에서의 성공적인 단일 아미노산 치환이 상당한 시가 독소 작동체 기능(들)을 유지하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성하기 위해 일반적으로 동일한 에피토프 영역에서의 다른 단일 아미노산 치환과 결합될 수 있음을 시사한다.

[0946] [860] 특정 치환(K1A, K1M, T4I, S8I, T9I, K11A, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, T45V, S45I, T45I, G46P, D47M, N48V, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F, E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, G110A, D111T, D141A, G147A, V154A, G147A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, S189A, D198A, R205A, C242S, R248A, R251A, 및/또는 그의 조합) 및 특정 위치가(1, 4, 8, 9, 11, 33, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 94, 96, 104, 105, 107, 108, 109, 110, 111, 141, 147, 154, 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 198, 205, 242, 248, 및 251) 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능에 대해 상당한 수준의 활성을 유지하면서 치환을 허용한다는 것이 실증적으로 입증되었다. 이 실증적 데이터는 특정의 다른 에피토프 파괴 치환 및 에피토프 파괴 치환의 조합이 상당한 시가 독소 작동체 기능(들)을 유지하는 탈면역된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 생성하는데 사용될 수 있다는 것을 시사한다. 보존성 작용기의 아미노산 잔기에 대한 다른 아미노산 치환 또한 허용될 것이라 예측할 수 있다. 예를 들어, K1A, K1M, T4I, S8I, T9I, K11A, S33I, S33C, S43N, G44L, S45V, T45V, S45I, T45I, G46P, D47M, N48V, L49A, F50T, A51V, D53A, D53N, V54L, V54I, R55A, R55V, R55L, G56P, I57F, I57M, D58A, D58V, D58F, P59A, P59F, E60I, E60T, E60R, E61A, E61V, E61L, G62A, D94A, S96I, T104N, A105L, T107P, L108M, S109V, G110A, D111T, D141A, G147A, V154A, G147A, T180G, T181I, D183A, D183G, D184A, D184A, D184F, L185D, S186A, S186F, G187A, G187T, R188A, S189A, D198A, R205A, C242S, R248A, 또는 R251A 중 어느 것이라도 유사한 것으로 숙련자에게 공지된 다른 치환 또한 적어도 하나의 시가 독소 작동체 기능을 유지하면서 에피토프를 파괴시킬 수 있을 것이다.

[0947] **실시예 3. 퓨린-절단 저항성 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드 및 그를 포함하는 세포-표적화 분자**

[0948] [861] 퓨린-절단 저항성 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드는 세포-표적화 분자의 구성요소로서 생성되고 그리고 실험되었고, 각각의 세포-표적화 분자는 세포-표적화, 면역글로불린형 결합 영역을 포함하였다. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 내에 프로테아제 저항성을 집어넣는 조작을 하기 위하여, 실시예 2에 기술된 대로 2개의 아미노산 치환, R248A 및 R251A가 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 내에 도입되었다. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-FR(SEQ ID NO:5)은 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-9(SEQ ID NO:41)를 생성하는데 사용되었다.

[0949] A. 대조 분자에 비례하는 본 발명의 분자의 퓨린 절단 정량화

[0950] [862] 세포-표적화 분자 SLT-1A-FR::scFv-9(SEQ ID NO:41)는 야생형 대조군과 비교해서 퓨린 절단을 정량화하기 위해 숙련자에게 공지된 방법으로 시험관 내, 퓨린-절단 분석법을 사용하여 실험되었다(예를 들어, WO 2015/191764 참조). SLT-1A-FR::scFv-9를 절단하는 퓨린의 능력을 평가하기 위하여, 인산염 완충 식염수(PBS)에 있는 정제(purified) 단백질 샘플은 샘플 단백질의 마이크로그램(㎍)당 0.5 퓨린 활성 단위(U)의 퓨린(New England Biolabs, Ipswich, MA, U.S.)과 함께 퓨린 절단 완충제(100 밀리몰(mM) HEPES (4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산), pH 7, 1mM $CaCl_2$)에서 30시간 동안 30℃에서 배양되었다. 대조군 샘플은 퓨린이 없이 동일한 완충제에서 4℃ 또는 30℃에서 배양되었다. 다양한 세포-표적화 분자 샘플은 변성화 조건하에 SDS, 폴리아크릴아미드 겔에서 전기이동을 작용시켰고 그리고 쿠마시로 염색되었다(도 17).

[0951] [863] 도 17은 번호가 붙은 레인(lanes)을 가진 겔 및 어느 레인이 어느 샘플로 로딩되었는지를 나타내는 도면 범례를 보여주며, 로딩된 샘플은 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 영역(SLT-1A-WT) 또는 퓨린-절단 부위가 파괴된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(SLT-1A-FR)를 포함하는 세포-표적화 분자이다. "MW Marker"라고 표시

된 레인은 번호가 붙은 레인에 있는 단백질의 크기 추정을 감안하는 내부의 분자량 참고용으로서 킬로돌턴(kDa)의 각각의 래더 단백질 밴드(ladder protein bands)의 대략적인 크기와 함께 단백질 분자량 래더의 이동 패턴(migration pattern)을 보여준다. 도면 범례는 세포-표적화 분자 샘플의 전처리 조건과 섭씨(℃)의 온도, 지속 시간, 그리고 마이크로그램당 퓨린 활성의 양("U/㎍ furin"으로 표시) 또는 제로(0) 단위에 대해 "no furin"으로 나타내는 것으로 퓨린이 첨가되었는지를 표시한다.

[0952] [864] 도 17은 SLT-1A-FR::scFv-9(SEQ ID NO:41)가 인간 퓨린에 의한 단백질분해의(proteolytic) 절단에 저항성이 있음을 나타낸다. 이 분석법에서 실험된 세포-표적화 분자는 모두 약 56kDa의 크기였고 그리고 함께 약 28kDa의 크기인 카르복시-말단 링커 및 결합 영역에 연결된 약 28kDa의 크기의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(SLT-1A-WT 또는 SLT-1A-FR 모두에 대해 동일한 크기)를 포함했다. 만약 퓨린 절단이 SLT-1A의 표면 노출된, 확장 루프(extended loop) 242-251에서 발생했다면, 예상되는 결과는 각각 약 28kDa의 거의 동일한 분자량을 가진 2개의 단백질 밴드일 것이다. 만약 퓨린 절단이 정확하게 SLT-1A-WT::scFv-9의 WT 스캐폴드의 위치 251에서 아르기닌의 카르복시 펩타이드 결합에서 발생한다면, 그로 야기된 2개의 단백질 밴드는 SLT-1A(WT이거나 또는 FR)에 대해 27.5kDa, 그리고 scFv-9에 대해 28.3kDa의 분자량을 가져야한다.

[0953] [865] 상기 겔은 GelAnalyzer 2010 소프트웨어를 사용하여 분석되었다. 이 소프트웨어는 도 17에 보여지는 겔의 레인 및 각각 레인 내의 밴드를 검출했다. 배경 제거 모드(background subtraction mode)를 사용하여, 배경은 자동으로 정의되고, 볼 반경을 25로 고정한 롤링 볼(rolling ball) 배경 제거를 사용하여 분석된 모든 밴드의 부피(volume)로부터 제거되었다. 도 17에 보여지는 겔의 이 정량 밴드 분석의 결과는 표 18에 요약되었다. 표 18은 도 17에 보여지는 겔의 레인 1-6에서 약 56kDa으로 이동하는 특정 밴드에 대한 상대적 이동성 및 원부피(raw volume) 값을 나타낸다. 레인 #2의 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 세포-표적화 분자(SLT-1A-WT::scFv-9)(SEQ ID NO:42)의 "no furin" 4℃ 처리 결과는 30℃에서 퓨린이 없을 때와 있을 때의(각자 레인 #2 및 #3) 절단되지 않은 물질의 퍼센트를 구하기 위해 대조군으로서 사용되었다. SLT-1A-FR::scFv-9 샘플에 있어서, "no furin" 4℃ 레인(레인 #4)은 30℃에서 퓨린이 없을 때와 있을 때의(각자 레인 #5 및 #6) 절단되지 않은 물질의 퍼센트를 구하기 위하여 사용되었다. 각각의 분자에 있어서, 각각의 퓨린 처리된 샘플에 대한 ~56kDa 밴드의 "미절단 퍼센트(percentage uncleaved)"는 다음의 공식으로 계산되었다: (~56kDa 샘플 밴드의 원부피) / ("no furin" 4℃ 처리의 ~56kDa 밴드의 원부피) x 100(표 18 참조).

표 18

[0954]

처리	레인 #	~56kDa 밴드의 상대적 이동성 (R_f)	원부피	미절단 퍼센트
SLT-1A-WT::scFv-9				
no furin, 4℃	1	0.39	753	100.0%
no furin, 30℃	2	0.36	766	101.7%
0.5U/㎍ 퓨린, 30℃	3	0.34	246	32.7%
SLT-1A-WT::scFv-9				
no furin, 4℃	4	0.37	995	100.0%
no furin, 30℃	5	0.39	985	99.0%
0.5U/㎍ 퓨린, 30℃	6	0.37	1000	100.5

[0955] **표 18.** 대조 분자에 비례하는 퓨린-절단의 정량화[866] 야생형 퓨린 부위 샘플에 있어서, 퓨린과 함께 배양된 샘플에 대한 ~56kDa 밴드에 있는 단백질의 양은 "no furin" 샘플에 대한 ~56kDa 밴드에 있는 단백질 양에 비해 감소했다(표 18; 도 17, 레인 #1 및 #2와 레인 #3 비교). SLT-1A-WT::scFv-9의 퓨린 처리는 약 28kDa의 2개의 새로운 밴드의 생산을 야기하였고(도 17, 레인 #3), 이는 SLT-1A-WT::scFv-9의 시가 독소 A1 단편 영역의 카르복시-말단에서의 절단으로부터 야기되는 퓨린-절단 생성물의 예상되는 크기와 일치한다. SLT-1A-FR::scFv-9 샘플에 있어서, 퓨린과 함께 배양된 샘플에서 ~55kDa 밴드에 있는 단백질의 양은 "no furin" 샘플에 대한 ~55kDa 밴드에 있는 단백질의 양으로부터 변화가 없는 것으로 나타났다(표 18; 도 17, 레인 #4 및 #5와 레인 #6 비교).

[0956] [867] 이 정량 분석은 야생형 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-WT 및 카르복시-말단 결합 영역으로 설계된 세포-표적화 분자가 약 67.3%의 절단과 약 32.7%의 미절단으로 남은 SLT-1A-WT::scFv-9를 보인 것을 보여준다. 대조 분자와 비교되는 퓨린-절단의 퍼센트는 관심 분자(molecule of interest)의 [(유효 물질 - 미절단) / 유효 물질] 대 대조 분자의 [(유효 물질 - 미절단) / 유효 물질]의 비율로 나타낼 수 있다. 이 분석법에서,

SLT-1A-FR::scFv-9는 대조의 [(985-1000)/1000] / [(766-246)/766] = -1.5% 또는 약 0 절단을 보였다.

[0957] [868] 이 분석법은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-FR로 설계된 세포-표적화 분자가 0%의 절단과 100%의 미절단으로 남은 세포-표적화 분자를 보인 것을 보여준다. 그러므로 SLT-1A-FR 스캐폴드는 이 분석법에서 실험된 조건하에서 퓨린 절단에 저항성이 있는 것으로 보인다.

[0958] B. 실험동물을 사용한 본 발명의 세포-표적화 분자의 체내 내약성 실험

[0959] [869] 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자의 체내 내약성은 세포-표적화 분자 샘플의 다양한 투여량에서 검출된 역효과의 정도를 확인하기 위해 쥐를 사용하여 실험되었다. 내약성 연구는 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 방법을 사용하여 실행되었다(예를 들어, WO 2015/191764 참조). 예를 들어, 쥐에 주사당 체중의 1킬로그램당 0.25 내지 5.00밀리그램(mg/kg/inj)의 범위의 투여량의 세포-표적화 분자 샘플 또는 대조 매개체(vehicle controls)가 몇 주에 걸쳐 일주일에 3번 주입된다. 체내 내약성을 분석하기 위해, 주입받은 쥐는, 예를 들어, 이환(morbidity), 빈사(moribundity), 체중, 신체적 외관, 측정가능한 임상증상, 비유발 행동(unprovoked behavior), 및 외부 자극에 대한 반응(예를 들어, Morton D, Griffiths P, *Vet Rec* 116: 431-43 (1985); Montgomery C, *Cancer Bull* 42: 230-7 (1990); Ullman-Cullere M, Foltz C, *Lab Anim Sc* 49: 319-23 (1999); Clingerman K, Summers L, *J Am Assoc Lab Anim Sci* 51: 31-6 (2012) 참조)의 측면과 같은, 건강에서의 변화 및 임상증상에 대해 모니터된다. 이환 및/또는 빈사의 징후에 대응으로 안락사가 사용될 수 있으며, 그러므로 사망 시점(mortality time-point)을 생성할 수 있다. 예를 들어, 2-3일 동안의 15-20%의 체중 감소는 쥐의 이환의 징후 및 안락사 집행의 타당한 이유로서 사용될 수 있다(예를 들어, Institute of Laboratory Animal Research 2011. *Guide for the care and use of laboratory animals*, 8th ed., Washington, DC, U.S.: National Academies Press 참조).

[0960] [870] 퓨린-절단 저항성 시가 독소 작동체 폴리펩타이드를 포함하는 본 발명의 세포-표적화 분자는 야생형 시가 독소 A1 단편을 포함하는 관련된, 대조 분자에 비해 향상된 내약성(예를 들어 향상된 비-특이적 독성 프로필(toxicity profiles))을 보인다(예를 들어, WO 2015/191764 참조). 그러한 향상된 체내 내약성은 시가 독소 작동체 폴리펩타이드와 세포-표적화 분자의 결합 영역 및/또는 독성 구성요소 사이의 연결의 증가된 안정성에 의한 것일 수 있다.

[0961] C. 실험동물을 사용한 체내에서 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자의 표적 세포독성 및 효능 실험

[0962] [871] 동물 모델은 양성, 신생 세포를 표적하는데에 모범적인 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 콤보(n) 및 그를 포함하는 세포-표적화 분자의 체내 효과를 확인하기 위해 사용된다. 다양한 쥐 종(strain)이 각각의 분자를 쥐에 정맥내 투여한 후 그 쥐의 이종이식 종양에 미치는 세포-표적화 분자의 영향을 실험하는데 사용된다. 특정의 실험에서는 인간 종양에 대해 파종 이종이식 모델이 인간-종양을 가진 쥐에서의 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자의 체내 효능을 확인하기 위해 사용된다. 구성적으로(constitutively) 루세페라아제를 발현하고 적절한 scFv-(n)의 표적의 세포-표면 발현을 전시하는 인간 종양 세포가 이 이종이식 모델에 사용된다. 숙련자에게 공지된 방법이 본 발명의 분자의 표적 세포독성을 실험하기 위해 사용된다(예를 들어, WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/191764 참조). 본 발명의 특정의 세포-표적화 분자는 인간 종양 세포가 접종된 쥐에서 인간 종양의 총량(burden)을 상당히 감소시킬 수 있다.

[0963] [872] 실시예 1-4에서 나타낸 바와 같이, 본 발명의 조합된 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드는 다음을 보이는 세포-표적화 분자를 생성하기 위해 스캐폴드로 사용될 수 있다: 1) 증가된 안정성, 2) 척삭동물에서 향상된 체내 내약성, 2) 척삭동물에 투여 후 감소된 면역원성 잠재력, 및/또는 유핵의 척상동물 세포에 의한 MHC 클래스 I 제시를 위해 포매된 또는 삽입된 T-세포 에피토프를 전달하는 능력. 특정의 조합에서, 결과로 초래된 탈면역화의 수준은 함께 결합된 개별적으로 탈면역된 하위영역의 상조 작용을 나타낸다.

[0964] **실시예 4. CD38+ 세포를 표적하는 모범적인 세포-표적화 분자**

[0965] [873] "SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1" 단백질(SEQ ID NO:82)의 세포외 인간 CD38 표적에 대한 결합 특징은 형광-기반, 유동 세포분석법으로 확인되었다. CD38 양성(CD38+) 세포(세포주 A 또는 F의 것)를 함유하는 샘플은, 이후 "1X PBS+1%BSA"라 칭하는, 1퍼센트 소 혈청 알부민을 함유하는 1X PBS(Calbiochem, San Diego, CA, U.S.)에 현탁되었고, 그리고 4℃에서 100μL의 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1의 다양한 희석액과 함께 한 시간 동안 배양되었다. 상기 분석법에서 실험된 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1의 최고 농도는 모든 결합 가능성을 포화시키기 위해 선택되었다. CD38 음성(CD38-) 세포(세포주 H 및 I의 것)는 이 분석법에서 표적 양성 세포에 실험된 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1의 최고 농도로 처리되었다. 한 시간 배양 후, 세포 샘플은 1X PBS+1%BSA으로

2번 세척되었다. 세포 샘플은 4℃에서 α-SLT-1A pAb1을 함유하는 100μL의 1X PBS+1%BSA와 함께 한 시간 동안 배양되었고, 그리고 다시 세척된 후 4℃에서 플루오레세인 이소티오시안산염(FITC)에 결합된 항-토끼 2차 항체(anti-rabbit secondary antibody)를 함유하는 100μL의 1X PBS+1%BSA 용액에서 한 시간 동안 배양되었다.

[0966] [874] 세포 샘플은 1X PBS+1%BSA로 2번 세척되었고, 200μL의 1X PBS에 재현탁되었으며, 각각의 샘플에 있는 세포와의 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1의 결합 수준을 가리키는, 충분한 2차 항체에 의해 결합된 세포의 퍼센트를 분석하기 위해 형광-기반, 유동 세포분석법의 대상이 되었다. 상대적 형광 단위(relative fluorescence units)로 있는 평균 형광 강도 단위(MFI)의 모든 샘플에 대한 데이터는 어느 세포-표적화 분자로도 처리되지 않았지만 상기에 기술된 바와 같이 α-SLT-1A pAb1 1차 항체 및 항-토끼 2차 항체와 함께 배양된 세포의 음성 대조 샘플을 사용하여 데이터를 게이팅(gating)하는 것으로 얻었다. 통합적인 MFI(iMFI)는 양성 세포의 퍼센트에 MFI를 곱하는 것으로 계산되었다. iMFI 대 나노몰의 "단백질의 농도"의 그래프는 Prism 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA, U.S.)를 사용하여 그려졌다. 결합-포화도 제목 아래 단일-부위(one-site) 결합 [$Y = B_{max}*X / (K_D + X)$]의 Prism 소프트웨어 함수를 사용하여, 기준선 보정된 데이터를 사용하여 B_{max} 및 K_D가 계산되었다. B_{max}는 iMFI에서 보고된 최고 특이 결합이다. K_D는 평형 결합 상수이며, 나노몰로 보고된다.

[0967] [875] 2개의 상이한 CD38+ 세포 유형에 결합하는 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1(SEQ ID NO:82)에 대한 B_{max}는 약 100,000iMFI인 것으로 측정되었고, 그리고 그 CD38+ 세포를 결합시키는 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1의 K_D는 약 2-7nM인 것으로 측정되었다(표 19; 도 18). SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1은 기술된 조건하에 이 분석법에서 CD38- 세포에 대해 특이 결합 또는 CD38- 세포에 대한 고친화성 결합을 보이지 않았다(도 18).

표 19

[0968]

	표적 양성 세포주 A		표적 양성 세포주 F	
세포-표적화 분자	B_{max} (iMFI)	K_D (nM)	B_{max} (iMFI)	KD (nM)
SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1	112,660	7.1	93,966	1.6

[0969] **표 19.** 결합 특징: 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자에 의한 세포 결합에 대한 B_{max} 및 K_D의 대표값[876] 모범적인, CD38-표적, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1은 실시예 2에 기술된 대로 촉매 활성에 대해 실험되었다. SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1(SEQ ID NO:82)은 야생형에 필적하는 리보솜 비활성화 활성을 보였다.

[0970] [877] 모범적인, CD38-표적, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1은 실시예 2에 기술된 대로 세포독성에 대해 실험되었다. SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1(SEQ ID NO:82)은 CD38+ 세포에 대해 강력하게 세포독성이었다.

[0971] [878] 모범적인, CD38-표적, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1은 실시예 2에 기술된 대로 감소된 면역원성에 대해 실험되었다. SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1(SEQ ID NO:82)은 대조 SLT-1A-FR::αCD38-scFv-1과 비교하여 감소된 면역원성을 보였다.

[0972] [879] 모범적인, CD38-표적, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1은 숙련자에게 공지된 분석법으로 CD38을 발현하는 인간 세포를 사용하여 인간 암의 이종이식 모델에서 실험되었다(예를 들어, WO 2014/164693 참조). SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1(SEQ ID NO:82)은 대조군으로 매개체로 처리된 군과 비교해 CD38 양성, 인간, 신생 세포가 주입된 쥐에서 종양의 총량을 감소시킬 수 있는 능력을 보였다. 이 연구에서 쥐들은 2.5 x 10^6 다우디-룩(Daudi-Luc) 세포(루세페라아제 유전자를 발현하도록 조작된 인간, CD38 양성 종양 세포주)가 주입되었다. 종양 주입으로부터 4일 후, 쥐들은 무작위로 한 군당 8마리의 군으로 나눠졌고 그리고 치료가 시작되었다. 대조군 또는 세포-표적화 분자 치료군에 있는 쥐는 각자 매개체만 또는 세포-표적화 분자를 5주에 걸쳐 12 투여량을 받았다(2주 동안은 매주 3번, 투여 없이 1주 그리고 다시 2주 동안 매주 3번). 상기 연구의 다른 날에는 루세페라아제 발현 다우디 세포를 검출하는 것으로 시간에 걸쳐 종양의 총량을 모니터하기 위해 전신 생물발광(BLI)가 초당 광자(photons per second)로 측정되었다. 치료 전에 쥐들은 유사한 평균 및 중간값의 BLI 값을 가진 쥐들의 군을 생성하기 위해 그들의 BLI 측정치를 사용하여 무작위로 나눠졌다. 이 연구의 결과는 표 20 및 도 19에 보고된다. 표 20은 세포-표적화 분자 치료군 및 매개체-유일(vehicle only) 대조군에 대한 BLI 신호 중간값 및 다음의 식으로 정의된 "대조군 나누기 치료군(treated over control)"의 퍼센트(% T/C)를 표시

한다: (치료군의 BLI 신호 중간값) / (매개체-유일 대조군의 BLI 신호 중간값) x 100. 4일 차는 전처리 측정이 관련되었다.

표 20

[0973]

	치료군		
	세포-표적화 분자	매개체-유일	SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1
연구 일차	BLI 신호 중간값 (광자/초)		세포-표적화 분자 치료 / 대조 치료의 BLI 퍼센트 (% T/C)
4	1.37e6	1.46e6	94%
7	1.64e6	2.10e6	78%
14	7.66e6	9.36e7	8%
22	3.60e8	4.22e9	9%
28	1.88e9	9.32e9	20%
35	1.24e10	3.26e10	38%
40	1.65e10	1.55e11	11%

[0974] **표 20.** 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1을 사용한 치료가 체내에서 종양 총량을 감소시킴[880] 연구 7일 차, 14일 차, 22일 차, 36일 차, 그리고 40일 차에서 측정된 BLI 측정치는 대조군인 매개체-유일군이 투여량당 체중 킬로그램당 0.5밀리그램의 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1로 치료된 군보다 더 높은 종양의 총량을 가진 것을 보여준다. 최종의 시점(40일 차)에서 매개체-유일 대조군을 치료군으로 나눈 것(T/C)에 대한 BLI 퍼센트는 11%였으며, 이는 SLT-1A-콤보7::αCD38-scFv-1(SEQ ID NO:82)로 치료된 군에서 종양의 총량 중간값의 89% 감소가 있었음을 나타낸다.

[0975] **실시예 5. HER2 결합 영역에 연결된 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αHER2-V_HH)를 포함하는 세포-표적화 분자**

[0976] [881] 이 실시예에서는, 상기에 기술된 바와 같이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보0-26 중 어느 하나라도 면역글로불린 결합 영역 항-HER2(anti-HER2)에 작동가능하게(operably) 연결되고, 이는 미국 특허출원 공보 2011/59,090에 기술된 바와 같이, 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자를 형성하기 위해, 낙타과 항체 5F7의 단일-도메일 가변 영역(αHER2-V_HH)과 같은 인간 HER2에 있는 세포외 항원에 특이적으로 그리고 고친화성으로 결합한다.

[0977] 세포독성, HER2-결합, 융합 단백질 "SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH"의 구성, 제조, 및 정제

[0978] [882] 특정의 구체예에 있어서, 면역글로불린-유래 결합 영역 αHER2-V_HH 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 하나의 연속적인 폴리펩타이드 "SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH"를 형성하기 위해 함께 융합된다. 이 실시예에서, 면역글로불린 5F7로부터 유도된 V_HH 가변 도메인을 포함하는 결합 영역인 αHER2-V_HH를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 프레임 내에서(in frame) 당업계에 공지된 링커를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드와 함께 그리고 프레임 내에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드와 함께 복제된다. 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 발현은 숙련자에게 공지된 그리고/또는 이전의 실시예에서 기술된 세균 그리고/또는 무세포, 단백질 번역 시스템을 사용하여 달성된다.

[0979] SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 체내 특징 확인

[0980] [883] HER2+ 세포 및 HER2- 세포에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 결합 특징은 형광-기반, 유동 세포분석법으로 확인된다. HER2+ 세포에 대한 SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 B_{max}는 약 50,000-200,000MFI인 것으로 측정되었고, K_D는 0.01-100nM의 범위 내에 있었지만, 이 분석법에서 HER2- 세포와의 유의한(significant) 결합은 없었다.

[0981] [884] SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH 세포-표적화 분자의 리보솜 비활성 능력은 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 무세포, 시험관 내 단백질 번역에서 확인된다. 무세포 단백질 합성에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 억제 효과는 상당하다. 이 무세포 분석법의 단백질 합성에 대한 SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 IC_{50}은 약

0.1-100pM이다.

[0982] HER2+ 세포-사멸 분석법을 사용한 SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 세포독성 확인

[0983] [885] SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 세포독성 특징은 HER2+ 세포를 사용하여 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 일반적인 세포-사멸 분석법으로 확인된다. 그에 더하여, SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 특이적 세포독성 특징은 HER2+ 세포와의 비교로서 HER2- 세포를 사용하여 동일한 세포-사멸 분석법으로 확인된다. HER2+ 세포에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 CD_{50}은 세포주에 따라 약 0.01-100nM이다. SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 CD_{50}은 세포 표면에 HER2를 발현하는 세포에 비교하여 세포 표면에 HER2를 발현하지 않는 세포에 대하여 약 10-10,000배 더 크다(덜 세포독성이다). 그에 더하여, SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 세포독성은 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 야기하는 T-세포 에피토프 전달 및 제시로 직접적인(direct) 세포독성 및 간접적인 세포독성 모두에 대해 조사된다.

[0984] 동물 모델을 사용한 모범적인 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 체내 효과 확인

[0985] [886] 동물 모델은 신생 세포에 대한 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 체내 효과를 확인하기 위해 사용된다. 다양한 쥐 종이 정맥내 투여 후, 쥐에게 세포 표면에 HER2를 발현하는 인간 신생 세포를 주입한 것으로 야기된 쥐의 이종이식 종양에 미치는 SLT-1A-콤보(n)::αHER2-V_HH의 효과를 실험하기 위해 사용된다. 세포 사멸은 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 야기하는 T-세포 에피토프 전달 및 제시로 직접적인 세포독성 및 간접적인 세포독성 모두에 대해 조사된다.

[0986] **실시예 6. 본 발명의 시가 독소 A 서브유닛 작동체 폴리펩타이드, 융합된 T-세포 에피토프-펩타이드, 및 IL-2R에 특이적인 리간드 결합 영역을 포함하는 세포-표적화 분자**

[0987] [887] 이 실시예에서, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 앞서 기술된 바와 같이 시가-유사 독소 1의 A 서브유닛(SLT-1A)으로부터, 선택적으로 퓨린-저단 저항성을 수여하는, 예를 들어 R248A/R251A와 같은, 아미노산 잔기 치환과 함께(상기의 실시예 3 참조) 유도된다. 인간 CD8+ T-세포 에피토프-펩타이드는 MHC I 분자 결합 예측, HLA 유형, 이미 특징지어진 면역원성, 및 에피토프 GVMTRGRLK(SEQ ID NO:560)와 같은, 상기에서 기술된 용이 유효 시약에 근거하여 선택된다. 결합 영역은 인간 인터류킨 2 수용체(IL-2R)를 위한 리간드(사이토카인 인터류킨 2 또는 IL-2)로부터 유도되고, 이는 인간 IL-2R의 세포외 부분을 특이적으로 결합시킬 수 있다. IL-2R은 T-세포 및 자연살해세포와 같은 다양한 면역 세포에 의해 발현되는 세포-표면 수용체다.

[0988] 세포-표적화 융합 단백질 T-에피토프::SLT-1A::IL-2 및 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 구성, 제조, 및 정제

[0989] [888] 리간드-유형 결합 영역 αIL-2R, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드, 및 T-세포 에피토프는 "T-에피토프::SLT-1A::IL-2" 또는 "IL-2::T-에피토프::SLT-1A"와 같은 단일의, 연속적인 폴리펩타이드를 형성하기 위해 함께 연결되고, 그리고 선택적으로 그 결과로 초래된 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 KDEL이 부가된다. 예를 들어, 융합 단백질은 T-에피토프::SLT-1A::IL-2 및 IL-2::T-에피토프::SLT-1A를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드로부터 발현하는 것으로 제작된다. T-에피토프::SLT-1A::IL-2 또는 IL-2::T-에피토프::SLT-1A 세포-표적화 분자의 발현은 이전의 실시예에서 기술된 세균 그리고/또는 무세포, 단백질 번역 시스템을 사용하여 달성된다.

[0990] 세포-표적화 분자 SLT-1A::T-에피토프::IL-2 및 IL-2::SLT-1A::T-에피토프의 시험관 내 특징 확인

[0991] [889] IL-2R 양성 세포 및 IL-2R 음성 세포에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 결합 특징은 형광-기반, 유동 세포분석법으로 확인된다. IL-2R 양성 세포에 대한 T-에피토프::SLT-1A::IL-2 및 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 B_{max}는 둘 다 약 50,000-200,000MFI인 것으로 측정되었고, K_D는 0.01-100nM의 범위 내에 있었지만, 이 분석법에서 IL-2R 음성 세포와의 유의한 결합은 없었다.

[0992] [890] T-에피토프::SLT-1A::IL-2 및 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 리보솜 비활성 능력은 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 무세포, 시험관 내 단백질 번역에서 확인된다. 무세포 단백질 합성에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 억제 효과는 상당하다. 이 무세포 분석법의 단백질 합성에 대한 T-에피토프::SLT-1A::IL-2 및 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 IC_{50}은 둘 다 약 0.1-100pM이다.

[0993] 세포-사멸 분석법을 사용한 T-에피토프::SLT-1A::IL-2 또는 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 세포독성 확인

[0994] [891] T-에피토프::SLT-1A::IL-2 또는 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 세포독성 특징은 IL-2R 양성 세포를 사용하여 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 일반적인 세포-사멸 분석법으로 확인된다. 그에 더하여, T-에피토프::SLT-1A::IL-2 또는 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 특이적 세포독성 특징은 IL-2R 양성 세포와의 비교로서 IL-2R 음성 세포를 사용하여 동일한 세포-사멸 분석법으로 확인된다. IL-2R 양성 세포에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 CD_{50}은 세포주에 따라 약 0.01-100nM이다. T-에피토프::SLT-1A::IL-2 또는 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 CD_{50}은 세포 표면에 IL-2R을 발현하는 세포에 비교하여 세포 표면에 IL-2R을 발현하지 않는 세포에 대하여 약 10-10,000배 더 크다(덜 세포독성이다). 그에 더하여, T-에피토프::SLT-1A::IL-2 또는 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 세포독성은 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 야기하는 T-세포 에피토프 전달 및 제시로 직접적인 세포독성 및 간접적인 세포독성 모두에 대해 조사된다.

[0995] 동물 모델을 사용한 세포-표적화 분자 T-에피토프::SLT-1A::IL-2 또는 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 체내 효과 확인

[0996] [892] 동물 모델은 신생 세포에 대한 세포-표적화 분자 T-에피토프::SLT-1A::IL-2 및 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 체내 효과를 확인하기 위해 사용된다. 다양한 쥐 종이 정맥내 투여 후, 쥐에게 세포 표면에 IL-2R을 발현하는 인간 신생 세포를 주입한 것으로 야기된 쥐의 이종이식 종양에 미치는 T-에피토프::SLT-1A::IL-2 및 IL-2::T-에피토프::SLT-1A의 효과를 실험하기 위해 사용된다. 세포 사멸은 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 야기하는 T-세포 에피토프 전달 및 제시로 직접적인 세포독성 및 간접적인 세포독성 모두에 대해 조사된다.

[0997] **실시예 7. CEA 결합 영역과 연결된 본 발명의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드(SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3) 결합 영역)를 포함하는 세포-표적화 분자**

[0998] [893] 이 실시예에서 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)은 앞서 기술된 바와 같이 면역글로불린형 결합 영역 항-CEA(Fn3) 결합 영역에 작동가능하게 연결되고, 이는 본 발명의 모범적인 세포-표적화 분자를 형성하기 위해, Pirie C et al., *J Biol Chem* 286: 4165-72 (2011)에 기술된 바와 같이, 제10 인간 피브로넥틴 유형 III 도메인 유래 결합 영역 C743과 같은, 인간 암배 항원(CEA)에 있는 세포외 항원에 특이적으로 그리고 고친화성으로 결합한다. 그에 더하여, 면연원성의 CD8+ T-세포 에피토프는 에피토프-SLT-1A-콤보(n)을 형성하기 위해 이 실시예의 시가 독소 작동체 폴리펩타이드의 아미노-말단에 융합된다.

[0999] 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 세포독성, CEA-결합, 융합 단백질 "αCEA-(Fn3)"의 구성, 제조, 및 정제

[1000] [894] 특정의 구체예에 있어서, 면역글로불린형 결합 영역 αCEA-(Fn3) 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드는 단일의, 연속적인 폴리펩타이드 "에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)"을 형성하기 위해 함께 융합된다. 이 실시예에서 융합 단백질 "에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)"은 이전의 실시예에서 기술된 대로 설계되고 제조된다.

[1001] "에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)"의 시험관 내 특징 확인

[1002] [895] CEA+ 세포 및 CEA- 세포에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 결합 특징은 형광-기반, 유동 세포분석법으로 확인된다. CEA+ 세포에 대한 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)의 B_{max}는 약 50,000-200,000MFI인 것으로 측정되었고, K_D는 0.01-100nM의 범위 내에 있었지만, 이 분석법에서 CEA- 세포와의 유의한 결합은 없었다.

[1003] [896] 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)의 리보솜 비활성 능력은 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 무세포, 시험관 내 단백질 번역에서 확인된다. 무세포 단백질 합성에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 억제 효과는 상당하다. 이 무세포 분석법의 단백질 합성에 대한 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)의 IC_{50}은 약 0.1-100pM이다.

[1004] CEA+ 세포-사멸 분석법을 사용한 "에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)"의 세포독성 확인

[1005] [897] 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)의 세포독성 특징은 CEA+ 세포를 사용하여 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 일반적인 세포-사멸 분석법으로 확인된다. 그에 더하여, 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)의 특이적 세포독성 특징은 CEA+ 세포와의 비교로서 CEA- 세포를 사용하여 동일한 세포-사멸

분석법으로 확인된다. CEA+ 세포에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 CD_{50}은 세포주에 따라 약 0.01-100nM이다. 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)의 CD_{50}은 세포 표면에 CEA를 발현하는 세포에 비교하여 세포 표면에 CEA를 발현하지 않는 세포에 대하여 약 10-10,000배 더 크다(덜 세포독성이다). 그에 더하여, 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)의 세포독성은 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 야기하는 T-세포 에피토프 전달 및 제시로 직접적인 세포독성 및 간접적인 세포독성 모두에 대해 조사된다.

[1006] 동물 모델을 사용한 모범적인 세포-표적화 분자 "에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)"의 체내 효과 확인

[1007] [898] 동물 모델은 신생 세포에 대한 세포-표적화 분자 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)의 체내 효과를 확인하기 위해 사용된다. 다양한 쥐 종이 정맥내 투여 후, 쥐에게 세포 표면에 CEA를 발현하는 인간 신생 세포를 주입한 것으로 야기된 쥐의 이종이식 종양에 미치는 에피토프-SLT-1A-콤보(n)과 융합된 αCEA-(Fn3)의 효과를 실험하기 위해 사용된다. 세포 사멸은 숙련자에게 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 분석법을 사용하여 CTL-매개 세포독성을 야기하는 T-세포 에피토프 전달 및 제시로 직접적인 세포독성 및 간접적인 세포독성 모두에 대해 조사된다.

[1008] **실시예 8. 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n) 및 항체 α연충-창자-항원(antibody αhelminth-intestinal-antigen)을 포함하는 세포독성, 세포-표적화 분자**

[1009] [899] 이 실시예에서, 상기에 기술된 바와 같이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보0-26 중 어느 하나라도 연충(helminth) 항원을 표적하는 면역글로불린형 결합 영역에 작동가능하게 연결된다. 면역글로불린형 결합 영역 α연충-창자-항원은 당업계의 기술을 사용하여 인간 트랜스페린 수용체의 연충 오르소로그(ortholog)에 대해 발생한 항체로부터 유도되었다(예를 들어, 선충(nematode) 유전자 gcp-2.1 UniProt G8JYE4_CAEEL; Rosa B et al., *Mol Cell Proteomics* M114.046227 (2015) 참조).

[1010] 세포독성, 세포-표적화 분자 "SLT-1A-콤보(n)::α연충-창자-항원"의 구성, 제조, 및 정제

[1011] [900] 면역글로불린형 결합 영역 α연충-창자-항원 및, 선택적으로 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 영역인 시가 독소 작동체 영역은, 시가 독소 작동체 영역과 비교하여 면역글로불린형 영역이 단백질의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는 단백질을 형성하기 위해 함께 연결된다. 예를 들어, 융합 단백질은 아미노-말단 SLT-1A-콤보0-26과 융합된 α연충-창자-항원-결합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 발현하는 것으로 제조된다. SLT-1A-콤보(n)::α연충-창자-항원-결합 단백질의 발현은 이전의 실시예에서 기술된 세균 그리고/또는 무세포, 단백질 번역 시스템을 사용하여 달성된다.

[1012] 세포독성, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::α연충-창자-항원의 시험관 내 특징 확인

[1013] [901] 이 실시예의 세포독성, 세포-표적화 분자의 결합 특징은 정제된, 재조합 표적 단백질을 사용하여 당업계에 공지된 분자 결합 분석법(molecular binding assay)으로 확인된다. 표적 단백질에 대한 SLT-1A::α연충-창자-항원 및/또는 SLT-1A-FR::α연충-창자-항원의 K_D는 약 100nM인 것으로 측정되었지만, 이 분석법에서 음성 대조 단백질(예를 들어, 인간 트랜스페린 수용체의 정제된, 재조합 연충 오르소로그)과의 유의한 결합은 없었다.

[1014] [902] SLT-1A::α연충-창자-항원의 리보솜 비활성 능력은 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 무세포, 시험관 내 단백질 번역에서 확인된다. 무세포 단백질 합성에 대한 이 실시예의 세포-표적화 분자의 억제 효과는 상당하다. 이 무세포 분석법의 단백질 합성에 대한 SLT-1A::α연충-창자-항원의 IC_{50}은 약 0.1-100pM이다.

[1015] 세포독성, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::α연충-창자-항원의 독성 확인

[1016] [903] 연충에 대한 SLT-1A::α연충-창자-항원의 독성은 연충 모델을 사용하여 확인된다(예를 들어, Iatsenko I et al., *Toxins* 2050-63 (2014) 참조). 연충에는 적시는 것으로(soaking) 정제된 SLT-1A::α연충-창자-항원을 투여하거나 또는 그렇지 않으면 연충에 SLT-1A::α연충-창자-항원 융합 단백질을 발현하는 박테리아를 먹이는 것으로 투여될 수 있다.

[1017] [904] 그에 더하여, 연충을 가진 그리고/또는 연충-관련 질병을 보이는 실험동물은 SLT-1A::α연충-창자-항원이 투여되고 그리고 연충 및/또는 기생 연충(들)의 관련 증상의 감소 또는 제거에 대해 모니터된다.

[1018] **실시예 9. HIV-1 Gag에 특이적인 면역글로불린형 결합 영역에 융합된 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤**

보(n)을 포함하는 세포-표적화 분자

[1019] [905] 이 실시예에서, 상기에 기술된 바와 같이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보0-26 중 어느 하나라도 면역글로불린형 결합 영역 αGag-항원에 작동가능하게 연결되고, 이는 HIV 캡시드 단백질 HIV-1 Gag 다단백질을 인식하는 면역글로불린형 도메인으로부터 유도되고(예를 들어, Nagola S et al., *Retrovirology* 9: 17 (2012) 참조), 그리고 이는 Gag의 세포외 부분을 결합시킬 수 있는 인공 안키린 도메인 반복 폴리펩타이드를 포함한다. Gag는 HIV 바이러스 구축에 연관된 주요한 구조 단백질이며, 원뿔형의 CA 코어(core)를 형성하기 위해 비리온 당 700 내지 5000 복제만큼의 격자로 올리고머화(oligomerizes)된다(예를 들어, Chen Y et al., *Biophys* J 96: 1961-9 (2009); Pornillos O et al., *Nature* 469: 424-7 (2011) 참조).

[1020] 세포-표적화 분자 "αGag에 연결된 SLT-1A-콤보(n)"의 구성, 제조, 및 정제

[1021] [906] 면역글로불린형 결합 영역 αGag 및 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보(n)은 세포독성 단백질을 형성하기 위해 융합된다. 예를 들어, 융합 단백질은 αGag-항원-결합 단백질 SLT-1A-콤보(n)::αGag를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 발현하는 것으로 제조된다. SLT-1A-콤보(n)::αGag 세포독성 단백질의 발현은 이전의 실시예에서 기술된 세균 그리고/또는 무세포, 단백질 번역 시스템을 사용하여 달성된다.

[1022] 세포-표적화 분자 "SLT-1A-콤보(n)::αGag"의 시험관 내 특징 확인

[1023] [907] 정제된, 재조합 HIV-1 Gag에 대한 이 실시예의 세포독성 단백질의 결합 특징은 효소결합 면역흡착 검사와 같은, 당업계에 공지된 분석법으로 확인된다. Gag에 결합하는 SLT-1A-콤보(n)::αGag의 K_D는 약 0.01-100나노몰(nM)의 범위 내에 있는 것으로 측정된다.

[1024] [908] SLT-1A-콤보(n)::αGag 세포독성 단백질의 리보솜 비활성 능력은 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 무세포, 시험관 내 단백질 번역에서 확인된다. 무세포 단백질 합성에 대한 이 실시예의 세포독성 단백질의 억제 효과는 상당하다. 이 무세포 분석법의 단백질 합성에 대한 SLT-1A-콤보(n)::αGag의 IC_{50}은 약 0.1-100pM이다.

[1025] 세포-사멸 분석법을 사용한 세포-표적화 분자 "SLT-1A-콤보(n)::αGag"의 세포독성 확인

[1026] [909] SLT-1A-콤보(n)::αGag의 세포독성 특징은 HIV-감염 인간 T-세포를 사용하여 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 일반적인 세포-사멸 분석법으로 확인된다. 그에 더하여, SLT-1A-콤보(n)::αGag의 특이적 세포독성 특징은 감염된 T-세포와의 비교로서 감염되지 않은 T-세포를 사용하여 동일한 세포-사멸 분석법으로 확인된다. 활발히 복제하는(actively replicating) 바이러스를 가진 감염된 T-세포에 대한 이 실시예의 세포독성 단백질의 CD_{50}은 세포주에 따라 약 0.01-100nM이다. 감염되지 않은 T-세포에 대한 SLT-1A-콤보(n)::αGag의 CD_{50}은 약 10-10,000배 더 크다(덜 세포독성이다).

[1027] 동물 모델을 사용한 세포독성, 세포-표적화 분자 "SLT-1A-콤보(n)::αGag"의 체내 효과 확인

[1028] [910] HIV 감염의 진행을 억제하기 위한 SLT-1A-콤보(n)::αGag의 용도는 SLT-1A-콤보(n)::αGag를 유인원 면역결핍 바이러스(SIV)에 감염된 비-인간 영장류에 투여하는 것으로 실험된다(Sellier P et al., *PLoS One* 5: e10570 (2010) 참조).

[1029] **실시예 10. 시가 독소의 A 서브유닛으로부터 유도된 세포독성, 세포-표적화 분자 및 항체 α히스토플라스마-항원**

[1030] [911] 이 실시예에서, 상기에 기술된 바와 같이 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 SLT-1A-콤보0-26 중 어느 하나라도 면역글로불린형 결합 영역 α히스토플라즈마-항원에 작동가능하게 연결되고, 이는 공지된 항체로부터 또는, 당업계에 공지된 기술을 사용하여, 히스토플라스마속(*Histoplasma capsulatum*) 표면 항원에 대해 생성된 항체로부터 유도된다(예를 들어, *H. capsulatum* H antigen (Deepe G, Durose G, *Infect Immun* 63: 3151-7 (1995)) and the mAb H1C (Lopes L et al., *Clin Vaccine Immunol* 17: 1155-8 (2010); *H. capsulatum*, cell surface, histone-like protein H2B (Nosanchuk J et al., *J Clin Invest* 112: 1164-1175 (2003)) 참조).

[1031] 세포독성, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::α히스토플라스마-항원의 구성, 제조, 및 정제

[1032] [912] 면역글로불린형 결합 영역 α연충-창자-항원 및, 선택적으로 프로테아제-절단 저항성 시가 독소 작동체 영역인 시가 독소 작동체 영역은, 시가 독소 작동체 영역과 비교하여 면역글로불린형 영역이 단백질의 아미노-말단의 근위에 위치하지 않는 단백질을 형성하기 위해 함께 연결된다. 예를 들어, 융합 단백질은 아미노-말단, SLT-1A-콤보(n)과 융합된 히스토플라스마-표면-항원-결합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 발현하는

것으로 제조된다. SLT-1A-콤보(n)::α히스토플라스마-항원-결합 단백질의 발현은 이전의 실시예에서 기술된 세균 그리고/또는 무세포, 단백질 번역 시스템을 사용하여 달성된다.

[1033] 세포독성, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::α히스토플라스마-항원의 시험관 내 특징 확인

[1034] [913] 이 실시예의 세포독성, 세포-표적화 분자의 결합 특징은 정제된 재조합 표적 단백질을 사용하여 당업계에 공지된 분자 결합 분석법으로 확인된다. 표적 단백질(예를 들어, 정제된, 재조합, *H. capsulatum* 표면 항원)에 대한 SLT-1A-콤보(n)::α히스토플라스마-항원의 K_D는 약 100nM인 것으로 측정되었지만, 이 분석법에서 음성 대조 단백질과의 유의한 결합은 없었다.

[1035] [914] SLT-1A-콤보(n)::α히스토플라스마-항원 세포독성 단백질의 리보솜 비활성 능력은 이전의 실시예에서 앞서 기술된 대로 무세포, 시험관 내 단백질 번역에서 확인된다. 무세포 단백질 합성에 대한 이 실시예의 세포독성, 세포-표적화 분자의 억제 효과는 상당하다. 이 무세포 분석법의 단백질 합성에 대한 SLT-1A-콤보(n)::α히스토플라스마-항원의 IC_{50}은 약 0.1-100pM이다.

[1036] 진균(fungi)을 사용한 세포독성, 세포-표적화 분자 SLT-1A-콤보(n)::α히스토플라스마-항원의 항진균성 활성 확인

[1037] [915] 진균 세포에 대한 SLT-1A-콤보(n)::α히스토플라스마-항원의 살진균제 활성이 확인된다. 정제된, StxA::α히스토플라스마-항원 및/또는 StxA-FR::α히스토플라스마-항원이 살진균제 활성을 측정하기 위해 진균 배양에 직접적으로 투여된다(예를 들어, Li R et al., *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1734-6 (2000) 참조). 그에 더하여, 진균(예를 들어, *H. capsulatum*)으로 감염된 그리고/또는 히스토플라스마증, 전신 진균증, 및/또는 그 외 *H. capsulatum*-관련 질병을 보이는 실험동물은 SLT-1A-콤보(n)::α히스토플라스마-항원이 투여되고 그리고 진균 병원체 및/또는 진균 감염의 관련 증상의 감소 또는 제거에 대해 모니터된다(예를 들어, Kobayashi G et al., *Antimicrob Agents Chemother* 34: 524-8 (1990) 참조).

[1038] **실시예 11. 다양한 세포 유형을 표적하는 세포독성 세포-표적화 분자**

[1039] [916] 이 실시예에서, 시가 독소 작동체 영역은 그가 다음의 2 이상을 제공하기 위해 하위영역의 조합을 포함하도록 시가-유사 독소 1의 A 서브유닛(SLT-1A), 시가 독소의 A 서브유닛(StxA), 및/또는 시가-유사 독소 2의 A 서브유닛(SLT-2A)으로부터 유도된다: 1) 탈면역화, 2) 프로테아제-절단 저항성, 및/또는 3) 포매된 또는 삽입된, 이종 T-세포 에피토프. 결합 영역은 표 21의 1열로부터 선택된 분자로부터 유도되고, 그리고 그는 표 21의 2열에 표시된 세포외 표적 생체분자를 결합시킨다. 그 결과로 야기된 조합된, 시가 독소 작동체 폴리펩타이드 및 결합 영역은 다양한 단쇄 폴리펩타이드를 형성하기 위해 함께 융합된다. 이 실시예의 모범적인 단백질은 선택적으로 당업계에 공지된 기술을 사용하여 카르복시-말단 KDEL형 신호 모티프로 생성되고 그리고 선택적으로 검출 촉진제(들)와 같은 부가적인 외인성 물질에 연결된다. 이 실시예의 모범적인 단백질은 적절한 세포외 표적 생체분자를 발현하는 세포를 사용하여 이전의 실시예에서 기술된 대로 실험된다. 이 실시예의 모범적인 단백질은, 예를 들어 표적 세포의 준세포 구획을 표지하고, 그리고 표 21의 3열에 표시된 질병, 질환, 및/또는 장애를 진단하고 치료하는데에 사용될 수 있다.

표 21

[1040]

결합 영역의 원천	세포외 표적	적용
alemtuzumab	CD52	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역 장애와 같은 B-세포 관련 면역장애
basiliximab	CD25	장기이식 거부 예방과 같은 T-세포 장애, 및 몇 B-세포 혈통 암
brentuximab	CD30	혈액암,B-세포 관련 면역장애, 및 T-세포 관련 면역 장애
catumaxomab	EpCAM	난소암, 복수 종양, 위암과 같은 각종 암
cetuximab	EGFR	직장암 및 두경부암과 같은 각종 암
daclizumab	CD25	B-세포 혈통 암 및 장기이식거부와 같은 T-세포 장애
daratumumab	CD38	혈액암, B-세포 관련 면역장애, 및 T-세포 관련 면역장애
dinutuximab	강글리오사이드 GD2	유방암, 골수암, 및 신경모세포증과 같은 각종 암
efalizumab	LFA-1 (CD11a)	건선과 같은 자동면역 장애

ertumaxomab	HER2/neu	유방암 및 직장암과 같은 각종 암 및 종양
gemtuzemab	CD33	골수암 또는 면역장애
ibritumomab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포 암, 및 자동면역 장애와 같은 B-세포 관련 면역장애
ipilimumab	CD152	T-세포 관련 장애 및 백혈병, 흑색종 같은 각종 암
muromonab	CD3	장기이식 거부 예방
natalizumab	인테그린 α4	다중 경화증 및 크론병과 같은 자동 면역 장애
obinutuzumab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
ocaratuzumab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
ocrelizumab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
ofatumumab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
palivizumab	호흡기세포융합바이러스의 F 단백질	호흡기세포융합바이러스 치료
panitumumab	EGFR	직장암 및 두경부암과 같은 각종 암
pertuzumab	HER2/neu	유방암 및 직장암과 같은 각종 암 및 종양
pro 140	CCR5	HIV 감염 및 T-세포 장애
ramucirumab	VEGFR2	고형종양과 같은 각종 암 및 암 관련 장애
rituximab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
tocilizumab 또는 atlizumab	IL-6 수용체	류마티스 관절염과 같은 자동면역 장애
tositumomab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
trastuzumab	HER2/neu	유방암 및 직장암과 같은 각종 암 및 종양
ublituximab	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애
vedolizumab	인테그린 α4β7	크론병 및 궤양성 대장염과 같은 자동면역 장애
CD20 결합 항체 및 scFv(s)	CD20	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애(예를 들어, Geng S et al., *Cell Mol Immunol* 3: 439-43 (2006); Olafesn T et al., *Protein Eng Des Sel* 23: 243-9 (2010) 참조)
CD22 결합 scFv(들)	CD22	B-세포 암 또는 B-세포 관련 면역 장애(예를 들어, Kawas S et al., *MAbs* 3: 479-86 (2011) 참조)
CD25 결합 scFv(들)	CD25	B-세포 혈통의 각종 암 및 T-세포 관련 면역장애(예를 들어, Muramatsu H et al., *Cancer Lett* 225: 225-36 (2005) 참조)
CD30 결합 단일클론 항체(들)	CD30	B-세포 암 또는 B-세포/T-세포 관련 면역장애(예를 들어, Klimka A et al., *Br J Cancer* 83: 252-60 (2000) 참조)
CD33 결합 단일클론 항체(들)	CD33	혈액암 또는 면역장애(예를 들어, Benedict C et al., *J Immunol Methods* 201: 223-31 (1997) 참조)
CD38 결합 면역글로불린 도메인	CD38	혈액암, B-세포 관련 면역장애, 및 T-세포관련 면역 장애(예를 들어, U.S. patent 8,153,765 참조)
CD40 결합 scFv(들)	CD40	각종 암 및 면역장애(예를 들어, Ellmark P et al., *Immunology* 106: 456-63 (2002) 참조)
CD45 결합 단일클론 항체(들) 및 scFv(들)	CD45	혈액암 및 골수형성이상증후군(예를 들어, Matthews D et al., *Blood* 94: 1237-47 (1999); Lin Y et al., *Cancer Res* 66: 3884-92 (2006); Pagel J et al., *Blood* 107: 2184-91 (2006) 참조)
CD52 결합 단일클론 항체(들)	CD52	림프종 및 백혈병과 같은 B-세포암, 및 자동면역장애와 같은 B-세포관련 면역 장애(예를 들어, U.S. Patent 7,910,104 B2 참조)

CD56 결합 단일클론 항체(들)	CD56	폐암, 메르켈세포 상피성 암, 골수종과 같은 각종 암 및 면역장애(예를 들어, Shin J et al., *Hybridoma* 18: 521-7 (1999) 참조)
CD79 결합 단일클론 항체(들)	CD79	B-세포 또는 B-세포 관련 면역장애(예를 들어, Zhang L et al., *Ther Immunol* 2: 191-202 (1995) 참조)
CD133 결합 단일클론 항체들 및 scFv(들)	CD133	각종 암, 혈액암, 및 면역장애(예를 들어, Bidlingmaier S et al., *J Mol Med* 86: 1025-32 (2008); Pavlon L et al., *J Microsc* 231: 374-83 (2008); Rappa G et al., *Stem Cells* 26: 3008-17 (2008); Swaminathan S et al., *J Immunol Methods* 361: 110-5 (2010); Wang J et al., Hybridoma 29: 241-9 (2010); Zhu X et al., *Mol Cancer Ther* 9: 2131-41 (2010); Xia J et al., *Sci Rep* 3: 3320 (2013) 참조)
CD248 결합 scFv(들)	CD248	억제 맥관 형성과 같은 각종 암(예를 들어, Zhao A et al., *J Immunol Methods* 363: 221-32 (2011) 참조)
EpCAM 결합 단일클론 항체(들)	EpCAM	난소암, 복수종양, 위암과 같은 각종 암(예를 들어, Schanzer J et al., *J Immunother* 29: 477-88 (2006) 참조)
PSMA 결합 단일클론 항체(들)	PSMA	전립선암(예를 들어, Frigerio B et al., *Eur J Cancer* 49: 2223-32 (2013) 참조)
Eph-B2 결합 단일클론 항체(들)	Eph-B2	직장암 및 전립선암과 같은 각종 암(예를 들어, Abengozar M et al., *Blood* 119: 4565-76 (2012) 참조)
Endoglin 결합 단일클론 항체(들)	Endoglin	유방암 및 직장암과 같은 각종 암(예를 들어, Volkel T et al., *Biochim Biophys Res Acta* 1663: 158-66 (2004) 참조)
FAP 결합 단일클론 항체(들)	FAP	육종 및 골암과 같은 각종 암(예를 들어, Zhang J et al., *FASEB J* 27: 581-9 (2013) 참조)
CEA 결합 항체(들) 및 scFv(들)	CEA	위암, 췌장암, 폐암 및 유방암과 같은 각종 암(예를 들어, Neumaier M et al., *Cancer Res* 50: 2128-34 (1990); Pavoni E et al., *BMC Cancer* 6: 4 (2006); Yazaki P et al., *Nucl Med Biol* 35: 151-8 (2008); Zhao J et al., *Oncol Res* 17: 217-22 (2008) 참조)
CD24 결합 단일클론 항체(들)	CD24	방광암과 같은 각종 암(예를 들어, Kristiansen G et al., *Lab Invest* 90: 1102-16 (2010) 참조)
LewisY 항원 결합 scFv(들)	LewisY 항원	자궁암과 같은 각종 암(예를 들어, Power B et al., *Protein Sci* 12: 734-47 (2003); Feridani A et al., *Cytometry* 71: 361-70 (2007) 참조)
adalimumab	TNF-α	각종 암 및 류마티스관절염, 크론병, 판형건선, 건선 류마티스, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 신생아 용혈성 질환과 같은 면역장애
afelimomab	TNF-α	각종 암 및 면역장애
ald518	IL-6	각종 암 및 류마티스 관절염과 같은 면역장애
anrukinzumab 또는 -ima638	IL-13	각종 암 및 면역장애
briakinumab	IL-12, IL-23	각종 암 및 건선, 류마티스관절염, 염증성 장 질환, 다중 경화증과 같은 면역장애
brodalumab	IL-17	각종 암 및 염증성 질환과 같은 면역장애
canakinumab	IL-1	각종 암 및 염증성 질환과 같은 면역장애
certolizumab	TNF-α	각종 암 및 크론병과 같은 면역장애
fezakinumab	IL-22	각종 암 및 류마티스 관절염, 건선과 같은 면역장애
ganitumab	IGF-I	각종 암
golimumab	TNF-α	각종 암 및 류마티스 관절염, 건선성 관절염 강직성 척수염과 같은 면역장애
infliximab	TNF-α	각종 암 및 류마티스 관절염, 강직성 척수염, 건선성 관절염, 건선, 크론병 고니 양성 대장염 같은 면역장애
ixekizumab	IL-17A	각종 암 및 자동면역 질환과 같은 면역장애
mepolizumab	IL-5	각종 면역장애 및 B-세포 암과 같은 암
nerelimomab	TNF-α	각종 암 및 면역장애

olokizumab	IL6	각종 암 및 면역장애
ozoralizumab	TNF-α	염증
perakizumab	IL17A	각종 암 및 관절염과 같은 면역장애
placulumab	인간 TNF	각종 면역장애 및 암
sarilumab	IL6	각종 암 및 류마티스 관절염, 강직성 척수염과 같은 면역장애
siltuximab	IL-6	각종 암 및 면역장애
sirukumab	IL-6	각종 암 및 류마티스 관절염과 같은 면역장애
tabalumab	BAFF	B-세포 암
ticilimumab 또는 tremelimumab	CTLA-4	각종 암
tildrakizumab	IL23	면역 매개 염증 장애
tnx-650	IL-13	B-세포 암과 같은 각종 암 및 면역장애
tocilizumab 또는 atlizumab	IL-6 수용체	각종 암과 류마티스 관절염과 같은 면역장애
ustekinumab	IL-12, IL-23	각종 암 및 다중 경화증, 건선, 건선성 관절염과 같은 면역장애
각종 성장인자: VEGF, EGF1, EGF2, FGF	VEGFR, EGFR, FGFR	유방암, 대장암과 같은 각종 암 및 혈관화 억제
각종 사이토카인: IL-2, IL-6, IL-23, CCL2, BAFF, TNF, RANKL	IL-2R, IL-6R, IL-23R, CD80/CD86, TNFRSF13/TNFRSF17, TNFR	각종 면역장애 및 암
환자샘플로부터 식별된 광범위 중화항체	인플루엔자 표면 항원 예를 들어, 적혈구응집소 및 인플루엔자 바탕질 단백질 2	바이러스 감염(예를 들어, Prabakaran et al., *Front Microbiol* 3: 277 (2012) 참조)
환자샘플로부터 식별된 광범위 중화항체	코로나바이러스 표면 항원	바이러스 감염(예를 들어, Prabakaran et al., *Front Microbiol* 3: 277 (2012) 참조)
각종 항체	필로바이러스 표면 항원(예를 들어, VP35, VP40, 및 당단백질)	바이러스 감염(예를 들어, Olinger G et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 18030-5 (2012); Pettitt J et al., *Sci Transl Med* 5: 199ra113 (2013); Stahelin R, *Expert Opin Ther Targets* 18: 115-20 (2014); Becquart P et al., *PLoS One* 9: e96360 (2014); Stahelin R, *Fron Microbiol* 5: 300 (2014); Tran E et al., J Virol 88: 10958-62 (2014); Murin C et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 17182-7 (2014) 참조)
환자샘플로부터 식별된 광범위 중화항체	헤니파바이러스 표면 항원	바이러스 감염(예를 들어, Prabakaran et al., *Front Microbiol* 3: 277 (2012) 참조)
광범위 중화항체 및 scFv를 포함하는 각종 항체	HIV 표면 항원(예를 들어, 바탕질 단백질 Map17)	바이러스 감염(예를 들어, Kitidee K et al., *BMC Biotechnol* 10: 80 (2010); Yu L, Guan Y, Front Immunol 5: 250 (2014) 참조)

[1041] **표 21.** 세포독성 단백질의 세포-표적화를 위한 다양한 결합 영역[917] 본 발명의 일부 구체예가 실례로서 기술되었으나, 본 발명의 구체예는 예시 목적으로 기재될 뿐, 당업계의 당업자에 의하여 본 발명의 본질을 벗어나거나 보호범위를 벗어나지 않고서 다양한 변형, 변경, 응용, 균등물의 대체나 치환이 가능하다는 것은 분명할 것이다.

[1042] [918] 본 명세서에서 언급한 모든 출판물, 특허, 및 특허출원들은 각각의 출판물, 특허, 및 특허출원이 명확하게 그리고 개별적으로 그의 전체적으로 참고문헌으로서 포함될 것을 표시한 것과 같은 정도로 전체적으로 본 발명의 참고문헌으로서 포함된다. 국제특허 출원공보 WO 2014/164680, WO 2014/164693, WO 2015/138435, WO 2015/138452, WO 2015/113005, WO 2015/113007, 및 WO 2015/191764는 각각 전체적으로 본 발명의 참고문헌으로서 포함된다. 미국 특허출원 번호 US20150259428; 62/168,758; 62/168,759; 62/168,760; 62/168,761; 62/168,762; 및 62/168,763의 공개된 내용은 각각 전체적으로 본 발명의 참고문헌으로서 포함된다. WO 2016/126950의 공개된 내용은 전체적으로 본 발명의 참고문헌으로서 포함된다. 본 명세서에서 인용된 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열에 대한 GenBank (National Center for Biotechnology Information, U.S.)로부터 모든 이용가능한 생화학 서열 전자 정보에 관한 모든 공개된 내용도 전체적으로 본 발명의 참고문헌으로서 포함된다.

Sequence Listing		
ID Number	Text Description	Biological Sequence
SEQ ID NO:1	Shiga-like toxin 1 Subunit A (SLT-1A)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQI QRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASRVARMASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILW DSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:2	Shiga toxin Subunit A	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQI QRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASRVARMASDEFPSMCPADGRVRGITHNKILW DSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:3	Shiga-like toxin 2 Subunit A (SLT-2A)	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGV SVSVINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIM ERNNLYVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVS MTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDL MEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQR GFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTLNWGRISNVLP EYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVILNCHSTGS YSVRSVSQKQKTECQIVGDRAAIKVNNVLWEAN TIAALLNRKPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:4	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-WT	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQI QRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASRVAR
SEQ ID NO:5	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQI QRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:6	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo0	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTNL VPMVATVSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSY LDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:7	Shiga toxin effector	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE

[1043]

	polypeptide SLT-1A-combo1	RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:8	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:9	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVNLVPMVATVGRFNNLRLI VERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTT AVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSY LDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQ IQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:10	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDNLVPMVATVVDVRGIDPEEGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQI QRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASAVAA
SEQ ID NO:11	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo5	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASRVAR
SEQ ID NO:12	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo6	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCH HHASRVAR
SEQ ID NO:13	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo7	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID	Shiga toxin	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT

[1044]

NO:14	effector polypeptide SLT-1A-combo8	SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:15	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo9	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:16	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo10	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:17	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo11	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:18	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo12	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:19	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo13	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRGILGDVFTRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHH ASAVAA
SEQ ID NO:20	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo14	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA

[1045]

SEQ ID NO:21	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo15	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:22	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo16	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVT LSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDL MSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQR GFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHH ASAVAA
SEQ ID NO:23	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo17	AEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVT LSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDL MSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQR GFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHH ASAVAA
SEQ ID NO:24	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo18	AEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVNLVPMVATVGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQI QRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:25	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo19	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDVRGIAPIEARFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVT LSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDL MSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQR GFRTTLAALSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSV LPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHH ASAVAA
SEQ ID NO:26	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo20	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HARNLVPMVATVASAVAA
SEQ ID NO:27	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo21	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH

[1046]

		HASAVAA
SEQ ID NO:28	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo22	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIAPEEGRFNNLRLIV ERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTA VTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYL DLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQI QRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLS SVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:29	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo23	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:30	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo24	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:31	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo25	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLA LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:32	Shiga toxin effector polypeptide SLT-1A-combo26	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAV TLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLD LMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQ RGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSS VLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHH HASAVAA
SEQ ID NO:33	scFv-3::SLT-1A-WT	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYN VHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGK ATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYY GSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGGSTSGSGKPGSGEG SQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWY QQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYS LTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKE FPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRS AIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDP EEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADF SHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQIN RHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTA EALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI

[1047]

		LNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:34	SLT-1A-FR::scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:35	SLT-1A-FR::scFv-2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQE SGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSSA
SEQ ID NO:36	SLT-1A-FR::scFv-4	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTY IHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:37	SLT-1A-FR::scFv-5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYP

[1048]

		YTFGQGTKLEIKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWL HADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:38	SLT-1A-FR::scFv-6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:39	SLT-1A-FR::scFv-7	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISC RATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSV DSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQS RRVPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPG ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG YVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMELS SLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:40	SLT-1A-FR::scFv-8	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC RASQDISNYLAWYQQKPDGTVKLLIYYTSILHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGNTLP WTFGCGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGG GLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTPEKC LEWVAYISSGGGTTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLY LQMSSLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYW GQGTLVTVSA
SEQ ID NO:41	SLT-1A-FR::scFv-9	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITC

[1049]

		KASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTP TFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPS LVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFK MNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTV TVSS
SEQ ID NO:42	SLT-1A-WT::scFv-9	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARE FPKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITC KASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTP TFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPS LVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFK MNSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTV TVSS
SEQ ID NO:43	SLT-1A-combo1::scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:44	SLT-1A-combo7::scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:45	SLT-1A-combo8::scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT

[1050]

		TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTII CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:46	SLT-1A-combo9::scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTII CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:47	SLT-1A-combo10::scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:48	SLT-1A-combo11::scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTII CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:49	SLT-1A-combo12::scFv-1	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS

[1051]

		HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:50	SLT-1A-combo14::scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:51	SLT-1A-combo15::scFv-1	MAEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:52	SLT-1A-combo16::scFv-1	MKEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:53	SLT-1A-combo17::scFv-1	MAEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS

[1052]

		ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:54	SLT-1A-combo18::scFv-1	MAEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVNLVPMVATVGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:55	SLT-1A-combo19::scFv-1	MKEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDVRGIAPIEARFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LAALSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:56	SLT-1A-combo20::scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHARNLVPM VATVASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIAT YYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQES GPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:57	SLT-1A-	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT

[1053]

	combo0::scFv-2	SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTNLVPM VATVSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQE SGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSSA
SEQ ID NO:58	SLT-1A-combo2::scFv-2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQE SGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:59	SLT-1A-combo3::scFv-2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVNLVPMVATVGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVT LSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFR TTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWS NPYTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQL QESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQP PGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNS KNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDS WGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:60	SLT-1A-combo4::scFv-2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDNLVPMVATVVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVE RNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVT LSGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLM SHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFR TTLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVA AEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWS NPYTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQL

[1054]

		QESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQP PGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNS KNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDS WGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:61	SLT-1A-combo10::scFv-2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQE SGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSSA
SEQ ID NO:62	SLT-1A-combo13::scFv-2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRG ILGDVFTRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQE SGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSS
SEQ ID NO:63	SLT-1A-combo22::scFv-2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIAPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTII CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQE SGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSSA
SEQ ID NO:64	scFv-3::SLT-1A-combo5	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYN VHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGK ATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYY GSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEG SQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWY QQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYS

[1055]

		LTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKE FPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRS AIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFT LGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI LNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:65	scFv-3::SLT-1A-combo6	MQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYN VHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGK ATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYY GSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGGTSGSGKPGSGEG SQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWY QQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYS LTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKE FPKPSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRS AIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFT LGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFS HVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINR HSLTTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAE ALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLN WGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALI LNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:66	SLT-1A-combo7::scFv-4	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI CRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTY IHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:67	SLT-1A-combo14::scFv-4	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI CRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTT PPTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTY IHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:68	SLT-1A-	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT

[1056]

	combo7::scFv-5	SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTII CRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWL HADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:69	SLT-1A-combo8::scFv-5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTII CRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWL HADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:70	SLT-1A-combo9::scFv-5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTII CRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWL HADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:71	SLT-1A-combo11::scFv-5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTII CRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWL HADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS

[1057]

SEQ ID NO:72	SLT-1A-combo7::scFv-6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:73	SLT-1A-combo8::scFv-6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:74	SLT-1A-combo9::scFv-6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:75	SLT-1A-combo21::scFv-6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT

[1058]

		ISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:76	SLT-1A-combo23::scFv-6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:77	SLT-1A-combo24::scFv-6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:78	SLT-1A-combo25::scFv-6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:79	SLT-1A-combo26::scFv-6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQ

[1059]

		QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:80	SLT-1A-combo0::scFv-8	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTNLVPM VATVSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC RASQDISNYLAWYQQKPDGTVKLLIYYTSILHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGNTLP WTFGCGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGG GLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTPEKC LEWVAYISSGGGTTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLY LQMSSLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYW GQGTLVTVSA
SEQ ID NO:81	SLT-1A-combo7::scFv-7	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASS VDSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQ QSRRVPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVK PGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLE WIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYM ELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:82	SLT-1A-combo7::αCD38-scFv-1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYH GQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA EFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:83	heavy chain ABR1	YTFTSYVMH
SEQ ID NO:84	heavy chain ABR2	WIGYINPYNDGTKY
SEQ ID NO:85	heavy chain ABR3	RGTYYYGSRVFDY
SEQ ID NO:86	light chain ABR1	KSLLNSNGNTYLY
SEQ ID NO:87	light chain ABR2	LLIYRMSNLAS
SEQ ID NO:88	light chain ABR3	MQHLEYPF
SEQ ID NO:89	heavy chain ABR1	YAFSSYWMN
SEQ ID NO:90	heavy chain ABR2	WIGQIWPGDGDTNY
SEQ ID NO:91	heavy chain ABR3	RRETTTVGRYYYAMDY
SEQ ID NO:92	light chain ABR1	QSVDYDGDSYLN

[1060]

SEQ ID NO:93	light chain ABR2	LLIYDASNLVS
SEQ ID NO:94	light chain ABR3	QQSTEDPW
SEQ ID NO:95	heavy chain ABR2	WIGQIWPGDGDTNYNG
SEQ ID NO:96	heavy chain ABR1	GSISTSGMGVG
SEQ ID NO:97	heavy chain ABR2	WIGHIWWDDDKRY
SEQ ID NO:98	heavy chain ABR3	RMELWSYYFDY
SEQ ID NO:99	light chain ABR1	SSVSYMH
SEQ ID NO:100	light chain ABR2	LLIYDTSKLAS
SEQ ID NO:101	light chain ABR3	FQGSVYPF
SEQ ID NO:102	heavy chain CDR1	GYTFTSYNMH
SEQ ID NO:103	heavy chain CDR2	AIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO:104	heavy chain CDR3	AQLRPNYWYFDV
SEQ ID NO:105	light chain CDR1	RASSSVSYMH
SEQ ID NO:106	light chain CDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO:107	light chain CDR3	QQWISNPPT
SEQ ID NO:108	heavy chain CDR1	GYTFTSYNVH
SEQ ID NO:109	heavy chain CDR3	SNYYGSSYVWFFDV
SEQ ID NO:110	light chain CDR1	RASSSVSYMD
SEQ ID NO:111	heavy chain CDR3	STYYGGDWYFNV
SEQ ID NO:112	light chain CDR1	RASSSVSYIH
SEQ ID NO:113	light chain CDR3	QQWTSNPPT
SEQ ID NO:114	heavy chain CDR1	GFTFNDYAMH
SEQ ID NO:115	heavy chain CDR2	TISWNSGSIGYADSVKG
SEQ ID NO:116	heavy chain CDR3	DIQYGNYYYGMDV
SEQ ID NO:117	light chain CDR1	RASQSVSSYLA
SEQ ID NO:118	light chain CDR2	DASNRAT
SEQ ID NO:119	light chain CDR3	QQRSNWPIT
SEQ ID NO:120	heavy chain CDR1	GYTFTSYNMH
SEQ ID NO:121	heavy chain CDR3	VVYYSNSYWYFDV
SEQ ID NO:122	light chain CDR2	APSNLAS
SEQ ID NO:123	light chain CDR3	QQWSFNPPT
SEQ ID NO:124	heavy chain CDR1	GYAFSYSWIN
SEQ ID NO:125	heavy chain CDR2	RIFPGDGDTDYNGKFKG
SEQ ID NO:126	heavy chain CDR3	NVFDGYWLVY
SEQ ID NO:127	light chain CDR1	RSSKSLLHSNGITYLY
SEQ ID NO:128	light chain CDR2	QMSNLVS
SEQ ID NO:129	light chain CDR3	AQNLELPYT
SEQ ID NO:130	heavy chain ABR1	YRFTNYWIH
SEQ ID NO:131	heavy chain ABR2	WIGGINPGNNYATYRR
SEQ ID NO:132	heavy chain ABR3	TREGYGNYGAWFAY
SEQ ID NO:133	light chain ABR1	QSLANSYGNTFLS
SEQ ID NO:134	light chain ABR2	LLIYGISNRFS
SEQ ID NO:135	light chain ABR3	LQGTHQPY
SEQ ID NO:136	heavy chain ABR1	FAFSIYDMS
SEQ ID NO:137	heavy chain ABR2	WVAYISSGGGTTYY
SEQ ID NO:138	heavy chain ABR3	RHSGYGTHWGVLFAY
SEQ ID NO:139	light chain ABR1	QDISNYLA
SEQ ID NO:140	light chain ABR2	LLIYYTSILHS
SEQ ID NO:141	light chain ABR3	QQGNTLPW
SEQ ID NO:142	heavy chain ABR1	YTFTSYWLH
SEQ ID NO:143	heavy chain ABR2	WIGYINPRNDYTEY
SEQ ID NO:144	heavy chain ABR3	RRDITTFY
SEQ ID NO:145	light chain ABR1	QSVLYSANHKNYLA

[1061]

SEQ ID NO:146	light chain ABR2	LLIYWASTRES
SEQ ID NO:147	light chain ABR3	HQYLSSW
SEQ ID NO:148	heavy chain ABR1	YEFSRSWMN
SEQ ID NO:149	heavy chain ABR2	WVGRIYPGDGDTNYSGKF
SEQ ID NO:150	heavy chain ABR3	RDGSSWDWYFDV
SEQ ID NO:151	light chain ABR1	QSIVHSVGNTFLE
SEQ ID NO:152	light chain ABR2	LLIYKVSNRFS
SEQ ID NO:153	light chain ABR3	FQGSQFPY
SEQ ID NO:154	heavy chain CDR1	GYRFTNYWIH
SEQ ID NO:155	heavy chain CDR2	GINPGNNYATYRRKFQG
SEQ ID NO:156	heavy chain CDR3	EGYGNYGAWFAY
SEQ ID NO:157	light chain CDR1	RSSQSLANSYGNTFLS
SEQ ID NO:158	light chain CDR2	GISNRFS
SEQ ID NO:159	light chain CDR3	LQGTHQPYT
SEQ ID NO:160	heavy chain CDR1	GFAFSIYDMS
SEQ ID NO:161	heavy chain CDR2	YISSGGGTTYYPDTVKG
SEQ ID NO:162	heavy chain CDR3	HSGYGTHWGVLFAY
SEQ ID NO:163	light chain CDR1	RASQDISNYLA
SEQ ID NO:164	light chain CDR2	YTSILHS
SEQ ID NO:165	light chain CDR3	QQGNTLPWT
SEQ ID NO:166	heavy chain CDR1	GYTFTDYYIT
SEQ ID NO:167	heavy chain CDR2	WIYPGSGNTKYNEKF
SEQ ID NO:168	heavy chain CDR3	YGNYWFAY
SEQ ID NO:169	light chain CDR1	KASQSVDFDGDSYMN
SEQ ID NO:170	light chain CDR2	AASNLES
SEQ ID NO:171	light chain CDR3	QQSNEDPWT
SEQ ID NO:172	heavy chain CDR1	YTFTTYWMH
SEQ ID NO:173	heavy chain CDR2	WIGYINPSTGYTDY
SEQ ID NO:174	heavy chain CDR3	TRRGPSYGNHGAWFPY
SEQ ID NO:175	light chain CDR1	ENVDTYVS
SEQ ID NO:176	light chain CDR2	LLIYGASNRYT
SEQ ID NO:177	light chain CDR3	GQSYRYPP
SEQ ID NO:178	heavy chain CDR1	GYTFTGYYMH
SEQ ID NO:179	heavy chain CDR2	WIDPNSGATTYAQKF
SEQ ID NO:180	heavy chain CDR3	KTTQTTWGFPF
SEQ ID NO:181	light chain CDR1	RASQGVYQWLA
SEQ ID NO:182	light chain CDR2	KASHLYN
SEQ ID NO:183	light chain CDR3	QQLNSYPLT
SEQ ID NO:184	heavy chain CDR1	GYTFTDYWMH
SEQ ID NO:185	heavy chain CDR2	WIGYINPNTAYTDY
SEQ ID NO:186	light chain CDR1	KASENVDSFVS
SEQ ID NO:187	light chain CDR2	GASNRYT
SEQ ID NO:188	light chain CDR3	GQNYRYPLT
SEQ ID NO:189	heavy chain ABR1	FSLISYGVH
SEQ ID NO:190	heavy chain ABR2	WLGVIWRGGSTDY
SEQ ID NO:191	heavy chain ABR3	KTLITTGYAMDY
SEQ ID NO:192	light chain ABR1	EDIYNRLA
SEQ ID NO:193	light chain ABR2	LLISGATSLETG
SEQ ID NO:194	light chain ABR3	QQYWSTP
SEQ ID NO:195	heavy chain ABR1	FTFNSFAMS
SEQ ID NO:196	heavy chain ABR2	WVSAISGSGGGTYY
SEQ ID NO:197	heavy chain ABR3	KDKILWFGEPVFDY
SEQ ID NO:198	light chain ABR1	QSVSSYLA

[1062]

[1063]

SEQ ID NO:199	light chain ABR2	LLIYDASNRAT
SEQ ID NO:200	light chain ABR3	QQRSNWPP
SEQ ID NO:201	heavy chain ABR1	FSLTSYGVH
SEQ ID NO:202	heavy chain ABR2	WIGVMWRGGSTDY
SEQ ID NO:203	heavy chain ABR3	KSMITTGFVMDS
SEQ ID NO:204	light chain ABR1	EDIYNRLT
SEQ ID NO:205	light chain ABR2	LLISGATSLET
SEQ ID NO:206	light chain ABR3	QQYWSNPY
SEQ ID NO:207	heavy chain ABR1	FDFSRSWMN
SEQ ID NO:208	heavy chain ABR2	WIGEINPDSSTINY
SEQ ID NO:209	heavy chain ABR3	RYGNWFPY
SEQ ID NO:210	light chain ABR1	QNVDTNVA
SEQ ID NO:211	light chain ABR2	ALIYSASYRYS
SEQ ID NO:212	light chain ABR3	QQYDSYPL
SEQ ID NO:213	heavy chain ABR1	GTFSSYAFS
SEQ ID NO:214	heavy chain ABR2	WMGRVIPFLGIANS
SEQ ID NO:215	heavy chain ABR3	RDDIAALGPFDY
SEQ ID NO:216	light chain ABR1	QGISSWLA
SEQ ID NO:217	light chain ABR2	SLIYAASSLQS
SEQ ID NO:218	light chain ABR3	QQYNSYPR
SEQ ID NO:219	heavy chain ABR1	YTFTDYWMQ
SEQ ID NO:220	heavy chain ABR2	WIGTIYPGDGDTGY
SEQ ID NO:221	heavy chain ABR3	RGDYYGSNSLDY
SEQ ID NO:222	light chain ABR1	QDVSTVVA
SEQ ID NO:223	light chain ABR2	RLIYSASYRYI
SEQ ID NO:224	light chain ABR3	QQHYSPPY
SEQ ID NO:225	heavy chain CDR1	GFSLTSYGVH
SEQ ID NO:226	heavy chain CDR2	VMWRGGSTDYNAAFMS
SEQ ID NO:227	heavy chain CDR3	SMITTGFVMDS
SEQ ID NO:228	light chain CDR1	KASEDIYNRLT
SEQ ID NO:229	light chain CDR2	GATSLET
SEQ ID NO:230	light chain CDR3	QQYWSNPYT
SEQ ID NO:231	heavy chain CDR1	GFSLISYGVH
SEQ ID NO:232	heavy chain CDR2	VIWRGGSTDYNAAFMS
SEQ ID NO:233	heavy chain CDR3	TLITTGYAMDY
SEQ ID NO:234	light chain CDR1	KASEDIYNRLA
SEQ ID NO:235	light chain CDR2	GATSLET
SEQ ID NO:236	light chain CDR3	QQYWSTPT
SEQ ID NO:237	heavy chain CDR1	GFDFSRSWMN
SEQ ID NO:238	heavy chain CDR2	EINPDSSTINYTTSLKD
SEQ ID NO:239	heavy chain CDR3	YGNWFPY
SEQ ID NO:240	light chain CDR1	KASQNVDTNVA
SEQ ID NO:241	light chain CDR2	SASYRYS
SEQ ID NO:242	light chain CDR3	QQYDSYPLT
SEQ ID NO:243	heavy chain ABR1	FDFSRYWMS
SEQ ID NO:244	heavy chain ABR2	WIGEINPTSSTINF
SEQ ID NO:245	heavy chain ABR3	RGNYYRYGDAMDY
SEQ ID NO:246	light chain ABR1	KSVSTSGYSYLH
SEQ ID NO:247	light chain ABR2	LLIYLASNLES
SEQ ID NO:248	light chain ABR3	QHSRELPF
SEQ ID NO:249	heavy chain ABR1	STFTTYWIH
SEQ ID NO:250	heavy chain ABR2	WIGYINPNTGYTEY
SEQ ID NO:251	heavy chain ABR3	VRFITVVGG

SEQ ID NO:252	light chain ABR1	SSVSSSHLH
SEQ ID NO:253	light chain ABR2	LWIYSTSNLAS
SEQ ID NO:254	light chain ABR3	HQYHRSPL
SEQ ID NO:255	heavy chain ABR1	FSLTTYGIGVG
SEQ ID NO:256	heavy chain ABR2	WLTHIWWNDNKYY
SEQ ID NO:257	heavy chain ABR3	YGYTY
SEQ ID NO:258	light chain ABR1	QSLLYSNGNTYLH
SEQ ID NO:259	light chain ABR2	LLIYKLSNRFS
SEQ ID NO:260	light chain ABR3	SQSTHVPW
SEQ ID NO:261	heavy chain ABR1	FNIKDTYIH
SEQ ID NO:262	heavy chain ABR2	WVARIYPTNGYTRY
SEQ ID NO:263	heavy chain ABR3	RWGGDGFYAMDY
SEQ ID NO:264	light chain ABR1	QDVNTAVA
SEQ ID NO:265	light chain ABR2	LLIYSASFLYS
SEQ ID NO:266	light chain ABR3	QQHYTTPP
SEQ ID NO:267	heavy chain ABR3	RWGGDGFYAMDV
SEQ ID NO:268	heavy chain ABR1	YSFTSYWIA
SEQ ID NO:269	heavy chain ABR2	YMGLIYPGDSDTKY
SEQ ID NO:270	heavy chain ABR3	RHDVGYCSSSNCAKWPEYFQH
SEQ ID NO:271	light chain ABR1	SSNIGNNYVS
SEQ ID NO:272	light chain ABR2	LLIYGHTNRPA
SEQ ID NO:273	light chain ABR3	AAWDDSLSGW
SEQ ID NO:274	heavy chain ABR1	YPFTNYGMN
SEQ ID NO:275	heavy chain ABR2	WMGWINTSTGESTF
SEQ ID NO:276	heavy chain ABR3	RWEVYHGYVPY
SEQ ID NO:277	light chain ABR1	QDVYNAVA
SEQ ID NO:278	light chain ABR2	LLIYSASSRYT
SEQ ID NO:279	light chain ABR3	QQHFRTPF
SEQ ID NO:280	heavy chain ABR1	ITFSINTMG
SEQ ID NO:281	heavy chain ABR2	LVALISSIGDTYYA
SEQ ID NO:282	heavy chain ABR3	KRFRTAAQGTDY
SEQ ID NO:283	heavy chain CDR1	GFNIKDTYIH
SEQ ID NO:284	heavy chain CDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG
SEQ ID NO:285	heavy chain CDR3	WGGDGFYAMDY
SEQ ID NO:286	light chain CDR1	RASQDVNTAVA
SEQ ID NO:287	light chain CDR2	SASFLYS
SEQ ID NO:288	light chain CDR3	QQHYTTPPT
SEQ ID NO:289	heavy chain CDR1	GFNIKDTYIH
SEQ ID NO:290	heavy chain CDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG
SEQ ID NO:291	heavy chain CDR3	WGGDGFYAMDV
SEQ ID NO:292	light chain CDR1	RASQDVNTAVA
SEQ ID NO:293	light chain CDR2	SASFLYS
SEQ ID NO:294	light chain CDR3	QQHYTTPPT
SEQ ID NO:295	heavy chain CDR1	GYSFTSYWIA
SEQ ID NO:296	heavy chain CDR2	LIYPGDSDTKYSPSFQG
SEQ ID NO:297	heavy chain CDR3	HDVGYCSSSNCAKWPEYFQH
SEQ ID NO:298	light chain CDR1	SGSSSNIGNNYVS
SEQ ID NO:299	light chain CDR2	GHTNRPA
SEQ ID NO:300	light chain CDR3	AAWDDSLSGWV
SEQ ID NO:301	heavy chain CDR1	GITFSINTMG
SEQ ID NO:302	heavy chain CDR2	LISSIGDTYYADSVKG
SEQ ID NO:303	heavy chain CDR3	FRTAAQGTDY
SEQ ID NO:304	heavy chain ABR1	FTFSDSWIH

[1064]

SEQ ID NO:305	heavy chain ABR2	WVAWISPYGGSTYY
SEQ ID NO:306	heavy chain ABR3	RRHWPGGFDY
SEQ ID NO:307	light chain ABR1	QDVSTAVA
SEQ ID NO:308	light chain ABR2	LLIYSASFLYS
SEQ ID NO:309	light chain ABR3	QQYLYHPA
SEQ ID NO:310	heavy chain ABR1	YTFTSYVMH
SEQ ID NO:311	heavy chain ABR2	WIGYVNPFNDGTKY
SEQ ID NO:312	heavy chain ABR3	RQAWGYP
SEQ ID NO:313	light chain ABR1	ESVEYYGTSLVQ
SEQ ID NO:314	light chain ABR2	LLIYAASSVDS
SEQ ID NO:315	light chain ABR3	QQSRRVPY
SEQ ID NO:316	heavy chain ABR1	YTFTSYDVH
SEQ ID NO:317	heavy chain ABR2	WMGWLHADTGITKF
SEQ ID NO:318	heavy chain ABR3	RERIQLWFDY
SEQ ID NO:319	light chain ABR1	QGISSWLA
SEQ ID NO:320	light chain ABR2	SLIYAASSLQS
SEQ ID NO:321	light chain ABR3	QQYNSYPY
SEQ ID NO:322	heavy chain ABR1	DTFSTYAIS
SEQ ID NO:323	heavy chain ABR2	WMGGIIPIFGKAHY
SEQ ID NO:324	heavy chain ABR3	RKFHFVSGSPFGMDV
SEQ ID NO:325	light chain ABR1	QSVSSYLA
SEQ ID NO:326	light chain ABR2	LLIYDASNRAT
SEQ ID NO:327	light chain ABR3	QQRSNWP
SEQ ID NO:328	heavy chain ABR1	FTFSSYIMM
SEQ ID NO:329	heavy chain ABR2	WVSSIYPSGGITFY
SEQ ID NO:330	heavy chain ABR3	RIKLGTVTTVDY
SEQ ID NO:331	light chain ABR1	SSDVGGYNYVS
SEQ ID NO:332	light chain ABR2	LMIYDVSNRPS
SEQ ID NO:333	light chain ABR3	SSYTSSSTR
SEQ ID NO:334	heavy chain CDR1	GFNIKDYFLH
SEQ ID NO:335	heavy chain CDR2	WINPDNGNTVYDPKFQG
SEQ ID NO:336	heavy chain CDR3	RDYTYEKAALDY
SEQ ID NO:337	light chain CDR1	RASGNIYNYLA
SEQ ID NO:338	light chain CDR2	DAKTLAD
SEQ ID NO:339	light chain CDR3	QHFWSLPFT
SEQ ID NO:340	SLT-1A-combo27	KEFILRFSVAHKYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:341	SLT-1A-combo28	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDNLVPMVATVVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:342	SLT-1A-combo29	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSNLVPMVATVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT

[1065]

		LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:343	SLT-1A-combo30	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGILGFVFTLDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSG DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:344	SLT-1A-combo31	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:345	SLT-1A-combo32	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:346	SLT-1A-combo33	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:347	SLT-1A-combo34	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:348	SLT-1A-combo35	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDVRGIAPIEARFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL AALSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:349	SLT-1A-combo36	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVGILGFVFTLEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:350	SLT-1A-combo37	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVNLVPMVATVGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS

[1066]

		HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:351	SLT-1A-combo38	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTNLVPMV ATVSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:352	SLT-1A-combo39	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRGI LGDVFTLSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:353	SLT-1A-combo40	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHILRFSVA HKASAVAA
SEQ ID NO:354	SLT-1A-combo41	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHARNLVP MVATVASAVAA
SEQ ID NO:355	SLT-1A-base1	KEFILRFSVAHKYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:356	SLT-1A-base2 and StxA-base1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDNLVPMVATVVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:357	SLT-1A-base3 and StxA-base2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSNLVPMVATVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:358	SLT-1A-base4 and	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL

[1067]

	StxA-base3	LMIDSGILGFVFTLDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSG DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:359	SLT-1A-base5	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:360	SLT-1A-base6	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:361	SLT-1A-base7	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:362	SLT-1A-base8	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:363	SLT-1A-base9 and StxA-base4	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDVRGIAPIEARFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL AALSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:364	SLT-1Abase10	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVGILGFVFTLEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:365	SLT-1Abase11	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVNLVPMVATVGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

[1068]

SEQ ID NO:366	SLT-1Abase12	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTNLVPMV ATVSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:367	SLT-1Abase13	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRGI LGDVFTLSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:368	SLT-1Abase14	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHILRFSVA HKASRVAR
SEQ ID NO:369	SLT-1Abase15	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHARNLVP MVATVASRVAR
SEQ ID NO:370	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo101	KEFILRFSVAHKYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:371	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo102	AEFILRFSVAHKYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:372	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo103	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDNLVPMVATVVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:373	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo104	KEFILRFSVAHKYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH

[1069]

		SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:374	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo105	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSNLVPMVATVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:375	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo106	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSNLVPMVATVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGALSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:376	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo107	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGILGFVFTLDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:377	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo108	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGILGFVFTLDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:378	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo109	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:379	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo110	KEFILDFITAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLI MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDD LSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDS VRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:380	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo111	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:381	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide	MEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISIGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA

[1070]

	combo112	DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:382	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo113	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:383	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo114	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:384	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo115	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:385	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo116	AEFTLDFITAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:386	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo117	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:387	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo118	KEFTLDFSIAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:388	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo119	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:389	Shiga Toxin A Subunit Effector	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN

[1071]

	Polypeptide combo120	LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:390	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo121	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:391	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo122	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNAFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:392	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo123	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:393	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo124	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLTAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:394	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo125	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:395	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo126	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFVVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:396	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo127	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGVDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:397	Shiga Toxin A	MEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS

[1072]

	Subunit Effector Polypeptide combo128	LLMIDSGIGDNLFAVGILGVDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:398	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo129	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:399	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo130	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:400	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo131	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:401	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo132	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:402	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo133	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:403	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo134	AEFILDFIAAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:404	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo135	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[1073]

SEQ ID NO:405	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo136	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:406	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo137	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:407	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo138	MEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:408	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo139	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:409	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo140	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGALSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:410	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo141	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:411	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo142	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:412	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo143	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ

[1074]

		DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:413	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo144	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNATAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:414	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo145	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:415	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo146	KEFTLDFIIAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:416	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo147	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:417	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo148	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:418	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo149	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:419	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo150	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:420	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo151	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL

[1075]

		DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:421	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo152	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:422	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo153	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:423	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo154	MEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:424	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo155	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:425	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo156	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:426	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo157	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:427	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo158	AEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:428	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo159	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS

[1076]

		GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:429	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo160	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGALSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:430	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo161	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:431	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo162	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTNLVPMVA TVSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:432	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo163	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNAFYRFADFSHVTFPGTNLVPMVA TVSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEAVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:433	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo164	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRGIL GDVFTLSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:434	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo165	AEFILDFSIAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGT SLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRGILGD VFTLSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSV RVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:435	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo166	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHILRFSVAHK ASAVAA
SEQ ID NO:436	Shiga Toxin A Subunit Effector	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN

[1077]

	Polypeptide combo167	LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGALSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHILRFSVAHK ASAVAA
SEQ ID NO:437	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo168	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHARNLVPMV ATVASAVAA
SEQ ID NO:438	Shiga Toxin A Subunit Effector Polypeptide combo169	MEFTLDFIIAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNATNNAFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHS GTSLTQSAARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVALTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHARNLVPMV ATVASAVAA
SEQ ID NO:439	Cell-targeting molecule 1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSG DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQES GPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:440	Cell-targeting molecule 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSG DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:441	Cell-targeting molecule 3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVNLVPMVATVGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTL

[1078]

		SGDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMS HSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRT TLDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQE SGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSSA
SEQ ID NO:442	Cell-targeting molecule 4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDNLVPMVATVVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQE SGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSSA
SEQ ID NO:443	Cell-targeting molecule 5	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVH WVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATL TADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYYGSS YVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQI VLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQ KPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTI SRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKEFPK PSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIG TPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGR FNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSL TTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALR FRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGR LSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNC HHHASRVAR
SEQ ID NO:444	Cell-targeting molecule 6	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKPGASVKMS CKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNG DTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSA VYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGST SGSGKPGSGEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRA SSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPAR

[1079]

		FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTF GAGTKLELK
SEQ ID NO:445	Cell-targeting molecule 7	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVH WVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATL TADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYYGSS YVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQI VLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQ KPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTI SRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKEFPK PSTPPGSSGGAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIG TPLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGR FNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVT FPGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSL TTSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALR FRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGR LSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNC HHHASRVAR
SEQ ID NO:446	Cell-targeting molecule 8	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPQVQLQQPGAELVKPGASVKMS CKTSGYTFTSYNVHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNG DTSFNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSSLTSEDSA VYYCARSNYYGSSYVWFFDVWGAGTTVTVSSGST SGSGKPGSGEGSQIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRA SSSVSYMDWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPAR FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWISNPPTF GAGTKLELK
SEQ ID NO:447	Cell-targeting molecule 9	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPR TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIPF LGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLRSED TAVYYCARDDIAALGPFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:448	Cell-targeting molecule 10	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISC RATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSV

[1080]

		DSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQS RRVPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPG ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG YVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMELS SLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:449	Cell-targeting molecule 11	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISC RATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSV DSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQS RRVPYTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTF TSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVNPFNDGTKYNE MFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCA RQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:450	Cell-targeting molecule 12	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPIF GQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGS PFGMDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO:451	Cell-targeting molecule 13	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KTSGDTFSTYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKA HYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY FCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRSNWPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:452	Cell-targeting molecule 14	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL

[1081]

		DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISC KASQSVDFDGDSYMNWYQQKPGQPPKVLIYAASN LESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQ SNEDPWTFGGGTKLEIKGGGGSQIQLQQSGPEVVKP GASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIG WIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSS LTSEDTAVYFCANYGNYWFAYWGQGTQVTVSA
SEQ ID NO:453	Cell-targeting molecule 15	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:454	Cell-targeting molecule 16	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:455	Cell-targeting molecule 17	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCR SSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQ HLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQL QQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQ KPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDK SSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFD YWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:456	Cell-targeting molecule 18	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN

[1082]

		LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC RASQDISNYLAWYQQKPDGTVKLLIYYTSILHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGNTLP WTFGCGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGG GLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTPEKC LEWVAYISSGGGTTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLY LQMSSLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYW GQGTLVTVSA
SEQ ID NO:457	Cell-targeting molecule 19	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQES GPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:458	Cell-targeting molecule 20	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCK ASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPT FGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSL VQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEW LGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKM NSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTV SS
SEQ ID NO:459	Cell-targeting molecule 21	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG

[1083]

		GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:460	Cell-targeting molecule 22	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWLH ADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:461	Cell-targeting molecule 23	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:462	Cell-targeting molecule 24	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:463	Cell-targeting molecule 25	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVK

[1084]

		VSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWLH ADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:464	Cell-targeting molecule 26	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:465	Cell-targeting molecule 27	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:466	Cell-targeting molecule 28	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQES GPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSSA
SEQ ID NO:467	Cell-targeting molecule 29	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV

[1085]

		PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDVW GQGTLVTVSS
SEQ ID NO:468	Cell-targeting molecule 30	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCK ASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPT FGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSL VQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEW LGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKM NSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTV SS
SEQ ID NO:469	Cell-targeting molecule 31	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:470	Cell-targeting molecule 32	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCR SSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQ HLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQL QQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQ KPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDK SSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFD YWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:471	Cell-targeting molecule 33	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS

[1086]

		ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC RASQDISNYLAWYQQKPDGTVKLLIYYTSILHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGNTLP WTFGCGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGG GLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTPEKC LEWVAYISSGGGTTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLY LQMSSLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYW GQGTLVTVSA
SEQ ID NO:472	Cell-targeting molecule 34	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISC KASQSVDFDGDSYMNWYQQKPGQPPKVLIYAASN LESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQ SNEDPWTFGGGTKLEIKGGGGSQIQLQQSGPEVVKP GASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIG WIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSS LTSEDTAVYFCANYGNYWFAYWGQGTQVTVSA
SEQ ID NO:473	Cell-targeting molecule 35	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPQITLKESGPGILQPSQTLSLTCSF SGFSLTTYGIGVGWIRQPPGKGLEWLTHIWWNDNK YYNTALRSRLTISKDSSNNQVLLKIANVDTADTATY YCLYGYTYWGQGTLVTVSAGGGGSDVVMTQTPLS LPVSLGDQASISCRSSQSLLYSNGNTYLHWYLQKPG QSPKLLIYKLSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:474	Cell-targeting molecule 36	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISC RATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSV DSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQS RRVPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPG ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG YVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMELS SLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:475	Cell-targeting molecule 37	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN

[1087]

		LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:476	Cell-targeting molecule 38	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWLH ADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:477	Cell-targeting molecule 39	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVGILGFVFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:478	Cell-targeting molecule 40	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:479	Cell-targeting	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL

[1088]

	molecule 41	LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:480	Cell-targeting molecule 42	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSG DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS GTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRGIL GDVFTRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQES GPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:481	Cell-targeting molecule 43	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQES GPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:482	Cell-targeting molecule 44	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG

[1089]

		GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:483	Cell-targeting molecule 45	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:484	Cell-targeting molecule 46	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:485	Cell-targeting molecule 47	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:486	Cell-targeting molecule 48	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP

[1090]

		PTFGQGTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:487	Cell-targeting molecule 49	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISC KASQSVDFDGDSYMNWYQQKPGQPPKVLIYAASN LESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQ SNEDPWTFGGGTKLEIKGGGGSQIQLQQSGPEVVKP GASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIG WIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSS LTSEDTAVYFCANYGNYWFAYWGQGTQVTVSA
SEQ ID NO:488	Cell-targeting molecule 50	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCR SSKSLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQ HLEYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSEVQL QQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQ KPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDK SSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFD YWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:489	Cell-targeting molecule 51	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKTSGYTFTSYNVH WVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSFNQKFKGKATL TADKSSSTVYMQLSSLTSEDSAVYYCARSNYYGSS YVWFFDVWGAGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSQI VLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMDWYQQ KPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTI SRVEAEDAATYYCQQWISNPPTFGAGTKLELKEFPK PSTPPGSSGGAPKEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGT PLQTISSGGTSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRF NNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTF PGTTAVTLSADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLT TSYLDLMSHSATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRF RQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRL SSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSH HHASAVAA
SEQ ID NO:490	Cell-targeting molecule 52	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF

[1091]

		PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC RASQDISNYLAWYQQKPDGTVKLLIYYTSILHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGNTLP WTFGCGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGG GLVKPGGSLKLSCAASGFAFSIYDMSWVRQTPEKC LEWVAYISSGGGTTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLY LQMSSLKSEDTAMYYCARHSGYGTHWGVLFAYW GQGTLVTVSA
SEQ ID NO:491	Cell-targeting molecule 53	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQES GPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGR GLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQ GSLVTVSS
SEQ ID NO:492	Cell-targeting molecule 54	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCK ASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPS RFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPT FGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSKVQLQESGPSL VQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEW LGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKM NSLQADDTAIYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTV SS
SEQ ID NO:493	Cell-targeting molecule 55	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPQITLKESGPGILQPSQTLSLTCSF SGFSLTTYGIGVGWIRQPPGKGLEWLTHIWWNDNK YYNTALRSRLTISKDSSNNQVLLKIANVDTADTATY YCLYGYTYWGQGTLVTVSAGGGGSDVVMTQTPLS LPVSLGDQASISCRSSQSLLYSNGNTYLHWYLQKPG QSPKLLIYKLSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:494	Cell-targeting molecule 56	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA

[1092]

		DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:495	Cell-targeting molecule 57	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISC RATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSV DSGVPARFSGSGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQS RRVPYTFGGGTKLEIKGGGGSEVQLQQSGPELVKPG ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG YVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSSTAYMELS SLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO:496	Cell-targeting molecule 58	AEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:497	Cell-targeting molecule 59	AEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVNLVPMVATVGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:498	Cell-targeting	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL

[1093]

	molecule 60	LMIDSGIGDNLFAVDVRGIAPIEARFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL AALSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:499	Cell-targeting molecule 61	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHARNLVPMV ATVASAVAAEFPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLI SGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGP GLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGL EWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVS LRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSL VTVSS
SEQ ID NO:500	Cell-targeting molecule 62	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS GDSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWR GGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAA DTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:501	Cell-targeting molecule 63	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIAPEEGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLS ADSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSH SATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTT LDDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHG QDSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAE FPKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNP YTFGQGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQE SGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG RGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKN

[1094]

		QVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWG QGSLVTVSSA
SEQ ID NO:502	Cell-targeting molecule 64	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDVQVTQSPSSLSASVGDRVTITC RSSQSLANSYGNTFLSWYLHKPGKAPQLLIYGISNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQG THQPYTFGQGTKVEIKGGGGSEVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYRFTNYWIHWVRQAPGQGLEWI GGINPGNNYATYRRKFQGRVTMTADTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCTREGYGNYGAWFAYWGQGTLV TVSSA
SEQ ID NO:503	Cell-targeting molecule 65	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISC KASQSVDFDGDSYMNWYQQKPGQPPKVLIYAASN LESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQ SNEDPWTFGGGTKLEIKGGGGSQIQLQQSGPEVVKP GASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIG WIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSS LTSEDTAVYFCANYGNYWFAYWGQGTQVTVSA
SEQ ID NO:504	Cell-targeting molecule 66	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:505	Cell-targeting molecule 67	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDVRGIAPIEARFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL AALSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY

[1095]

		TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:506	Cell-targeting molecule 68	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:507	Cell-targeting molecule 69	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:508	Cell-targeting molecule 70	AEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:509	Cell-targeting molecule 71	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP

[1096]

		SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:510	Cell-targeting molecule 73	KEFILDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPY TFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSL TCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRG GSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAAD TAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSSA
SEQ ID NO:511	Cell-targeting molecule 74	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIKGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSA
SEQ ID NO:512	Cell-targeting molecule 75	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF PKPSTPPGSSGGAPAIQMSQSPASLSASVGETVTITC RASGNIYNYLAWYQQKQGKSPHLLVYDAKTLADG VPSRFSGSGSGTQYSLKISSLQTEDSGNYYCQHFWS LPFTFGSGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVQLQ QSGAELVRPGALVKLSCKTSGFNIKDYFLHWVRQR PDQGLEWIGWINPDNGNTVYDPKFQGTASLTADTS SNTVYLQLSGLTSEDTAVYFCTRRDYTYEKAALDY WGQGTTVTVST
SEQ ID NO:513	Cell-targeting molecule 76	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHS ATSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTL DDLSGRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQ DSVRVGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEF

[1097]

		PKPSTPPGSSGGAPDIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCR SSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSS HVPPTFGAGTRLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQ LQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIK QAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFDDDFKGRFAFSLD TSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAWFA YWGQGTLVTVSS

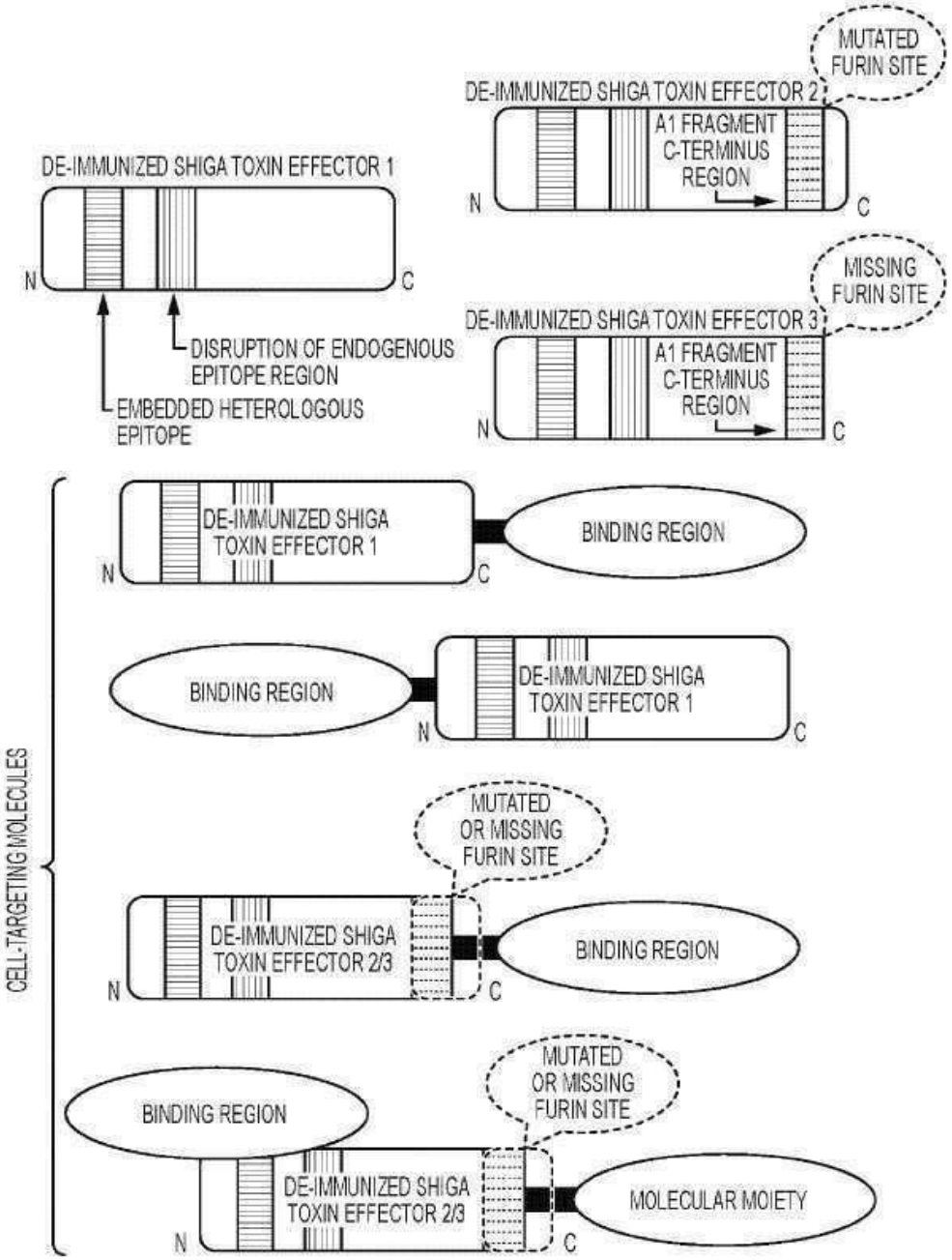
[1098]

[1100] *

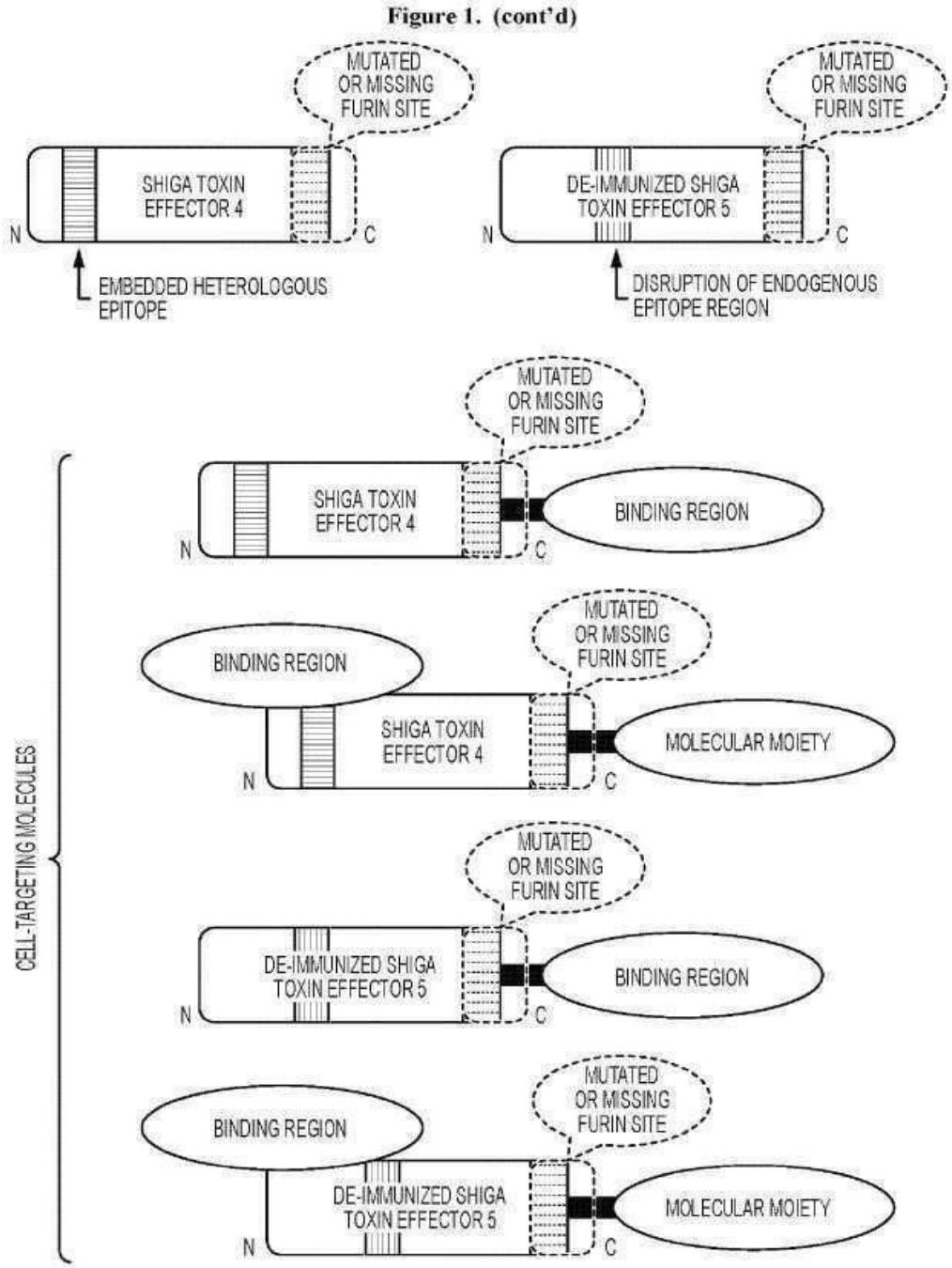
도면

도면1a

Figure 1. Schematic Drawing of Exemplary, Shiga Toxin Effector Polypeptides and Cell-Targeting Molecules of the Present Invention

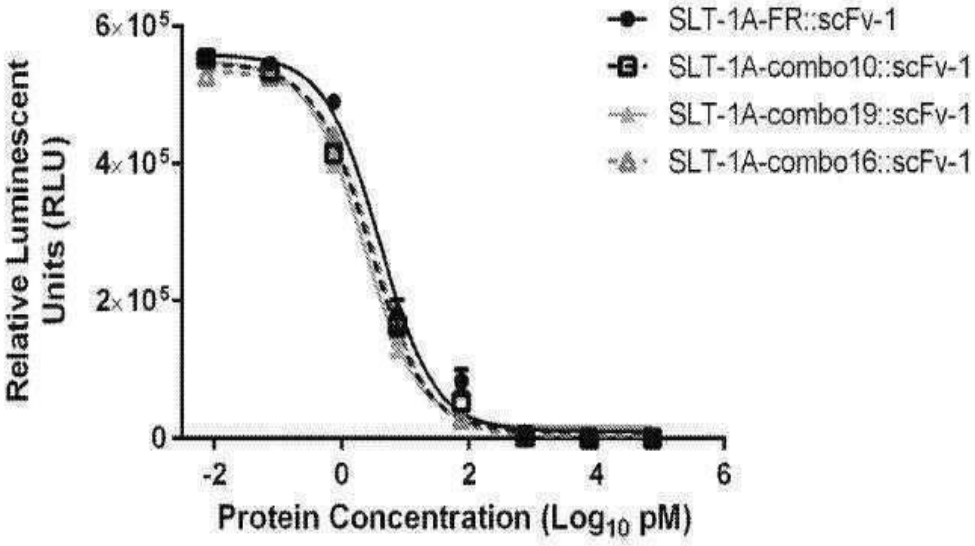


도면1b


Figure 1. (cont'd)
MUTATED OR MISSING FURIN SITE
SHIGA TOXIN EFFECTOR 4
N
C
EMBEDDED HETEROLOGOUS EPITOPE
MUTATED OR MISSING FURIN SITE
DE-IMMUNIZED SHIGA TOXIN EFFECTOR 5
N
C
DISRUPTION OF ENDOGENOUS EPITOPE REGION
CELL-TARGETING MOLECULES
MUTATED OR MISSING FURIN SITE
SHIGA TOXIN EFFECTOR 4
BINDING REGION
N
C
BINDING REGION
MUTATED OR MISSING FURIN SITE
SHIGA TOXIN EFFECTOR 4
MOLECULAR MOIETY
N
C
MUTATED OR MISSING FURIN SITE
DE-IMMUNIZED SHIGA TOXIN EFFECTOR 5
BINDING REGION
N
C
BINDING REGION
MUTATED OR MISSING FURIN SITE
DE-IMMUNIZED SHIGA TOXIN EFFECTOR 5
MOLECULAR MOIETY
N
C

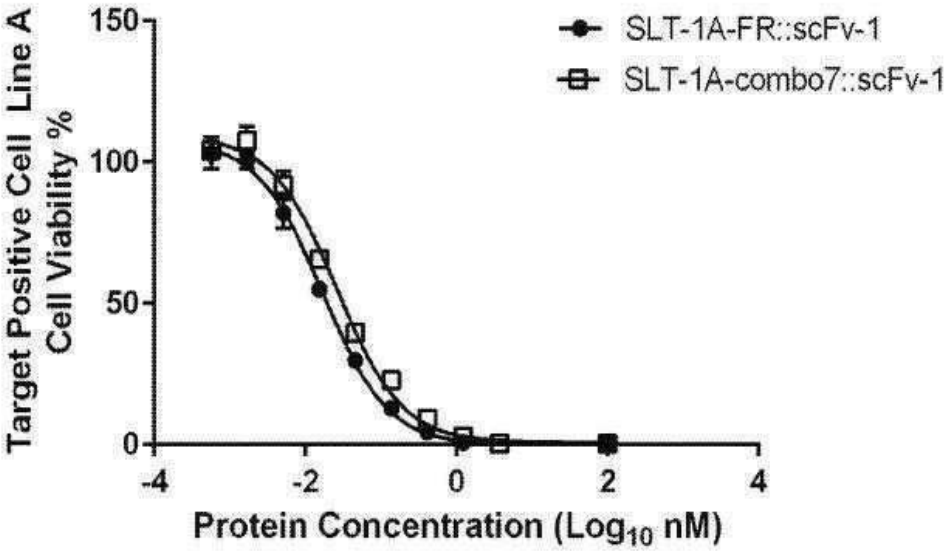
도면2

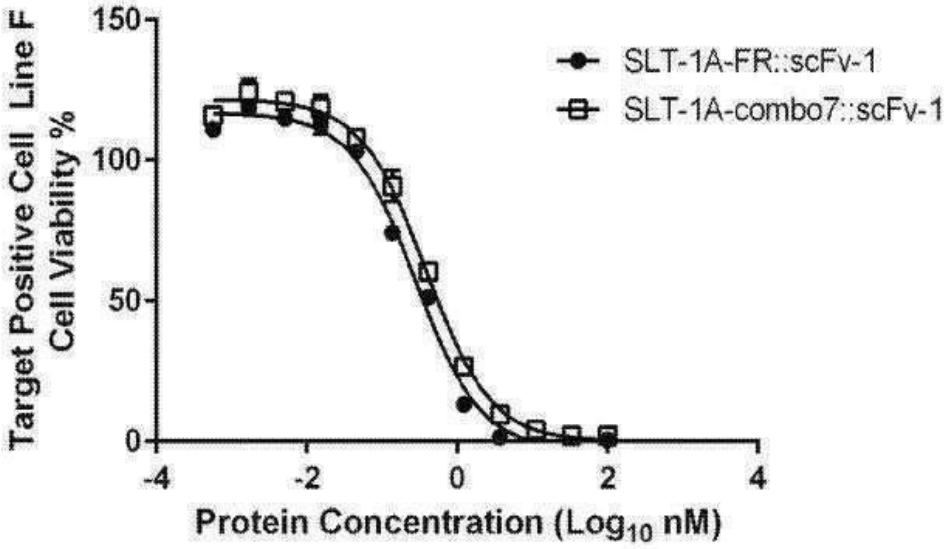
Figure 2. *In Vitro* Ribosome Inhibition Activities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention



도면3

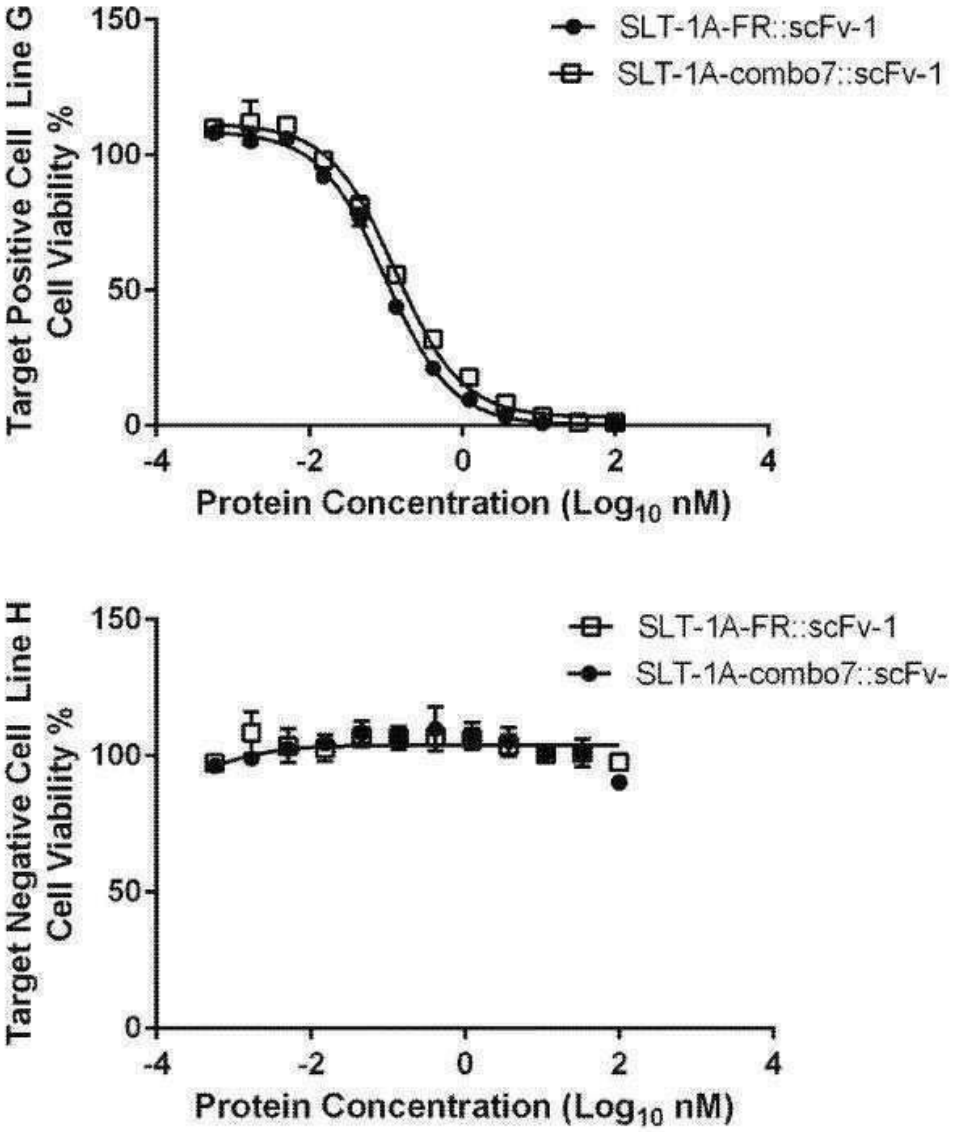
Figure 3. Cytotoxic Activities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention





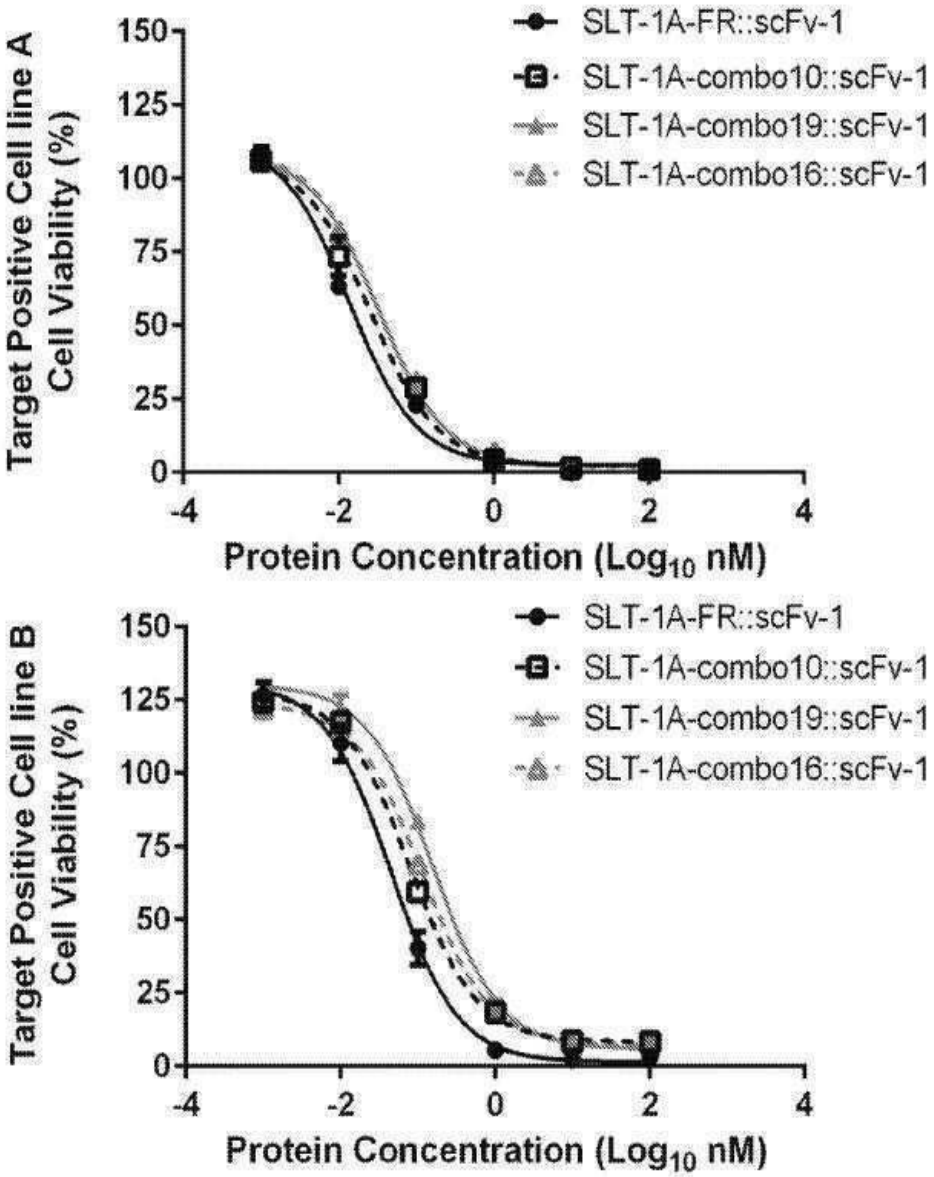
도면4

Figure 4. Cytotoxic Activities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention



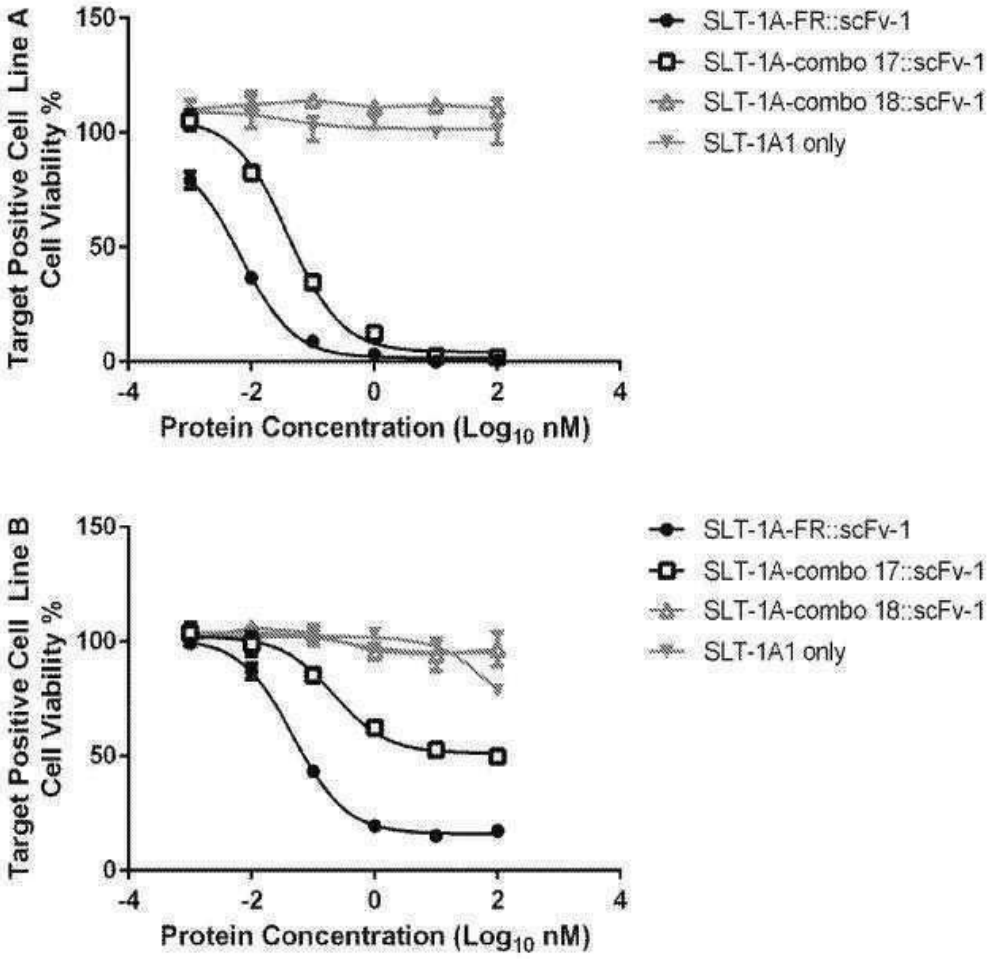
도면5

Figure 5. Cytotoxic Activities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention



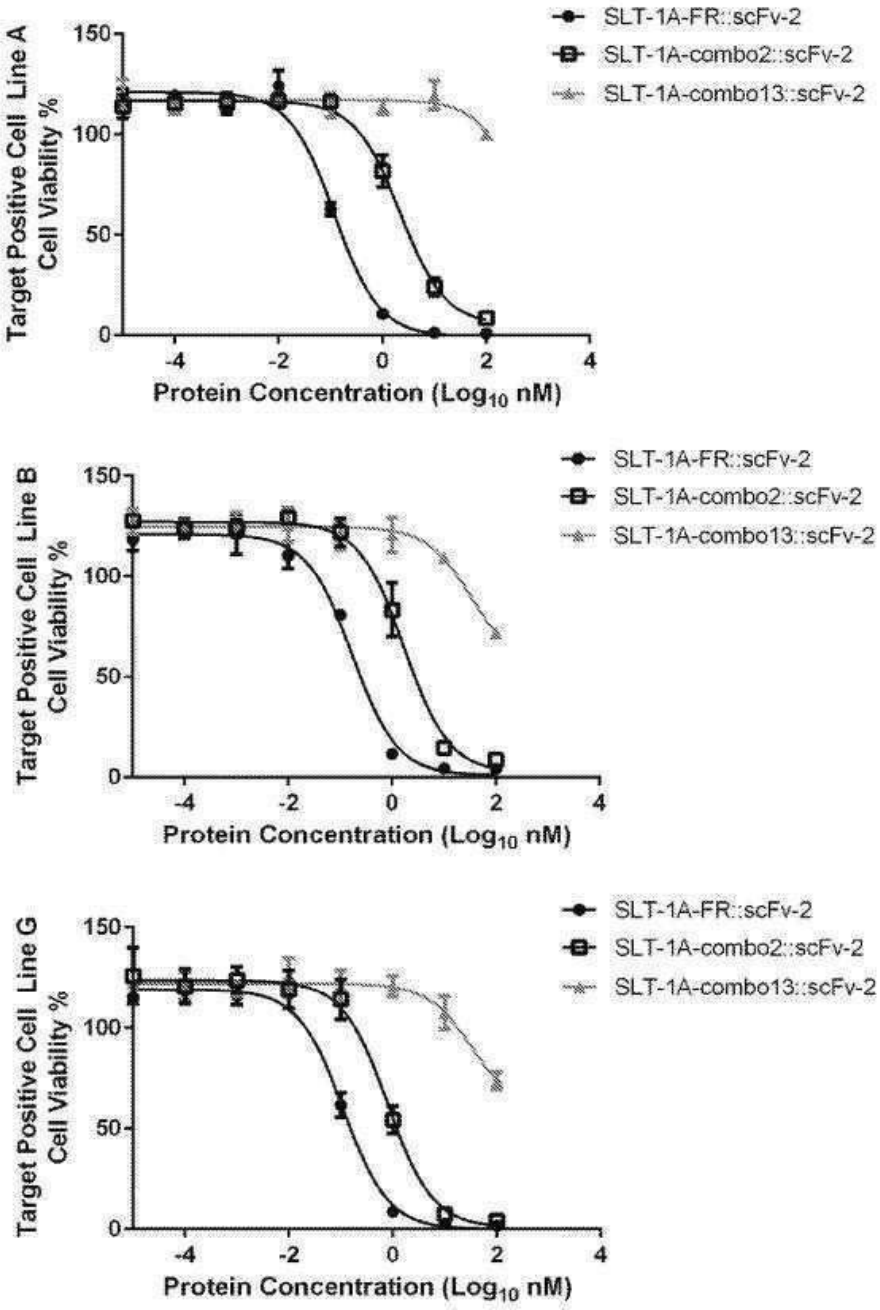
도면6

Figure 6. Cytotoxic Activities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention



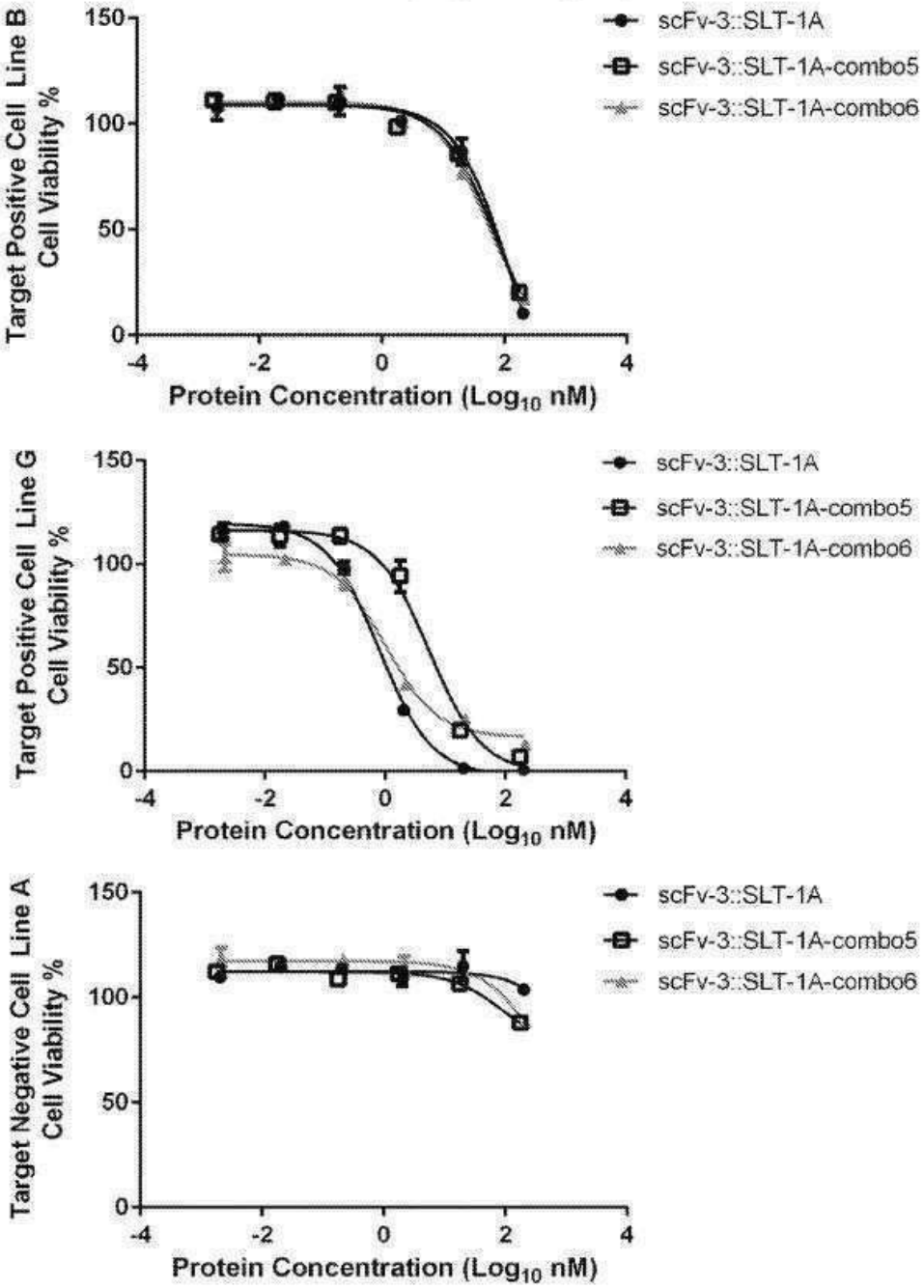
도면7

Figure 7. Cytotoxic Activities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention



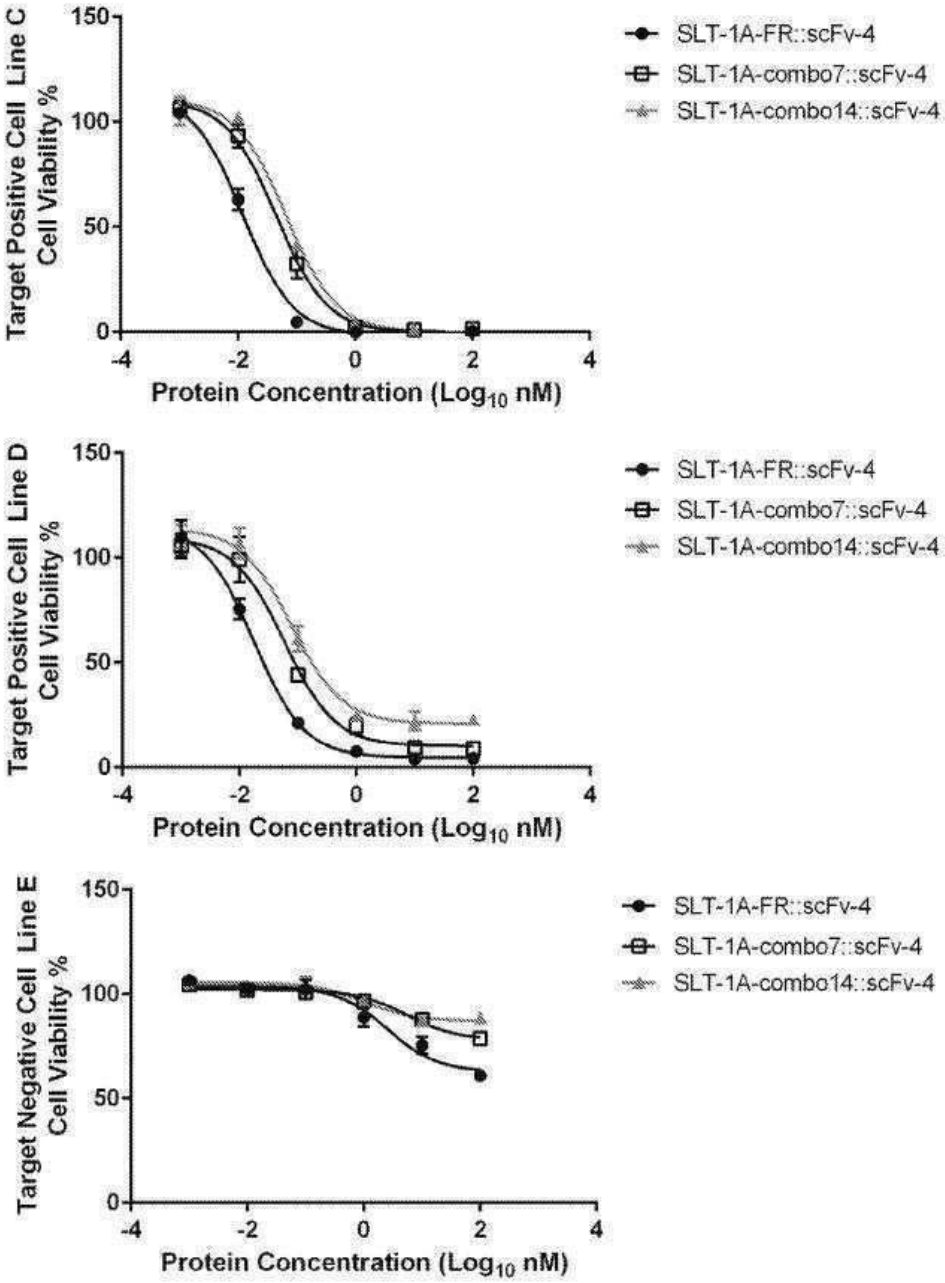
도면8

Figure 8. Cytotoxic Activities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention



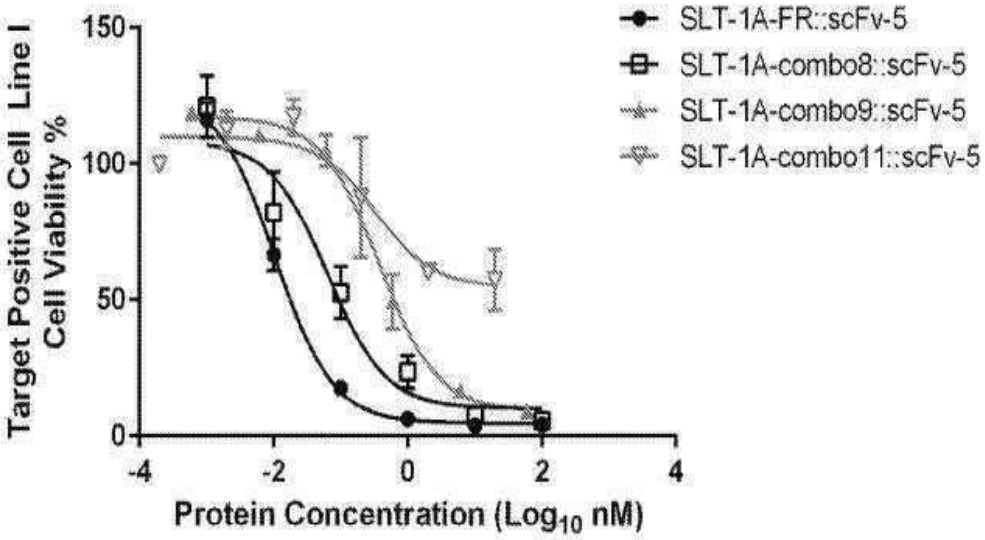
도면9

Figure 9. Cytotoxic Activities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention



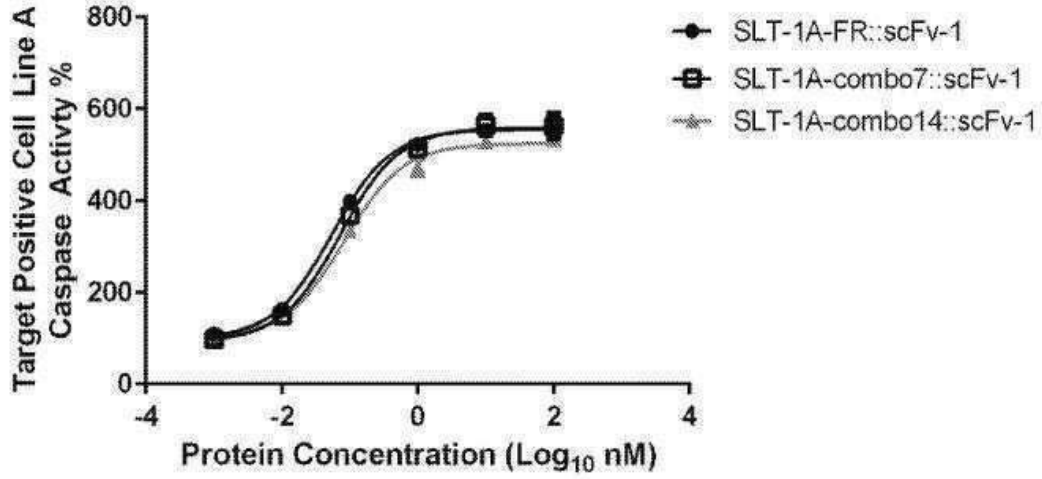
도면10

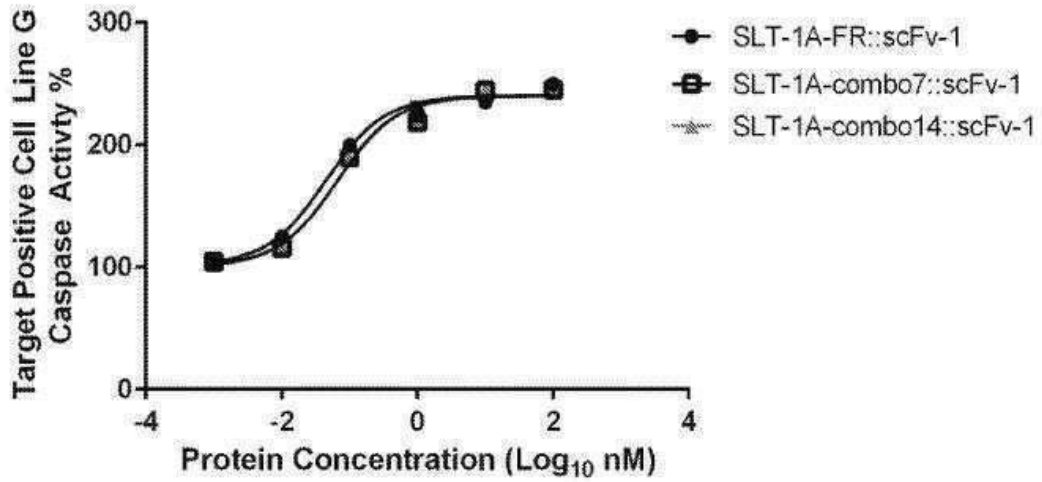
Figure 10. Cytotoxic Activities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention



도면11

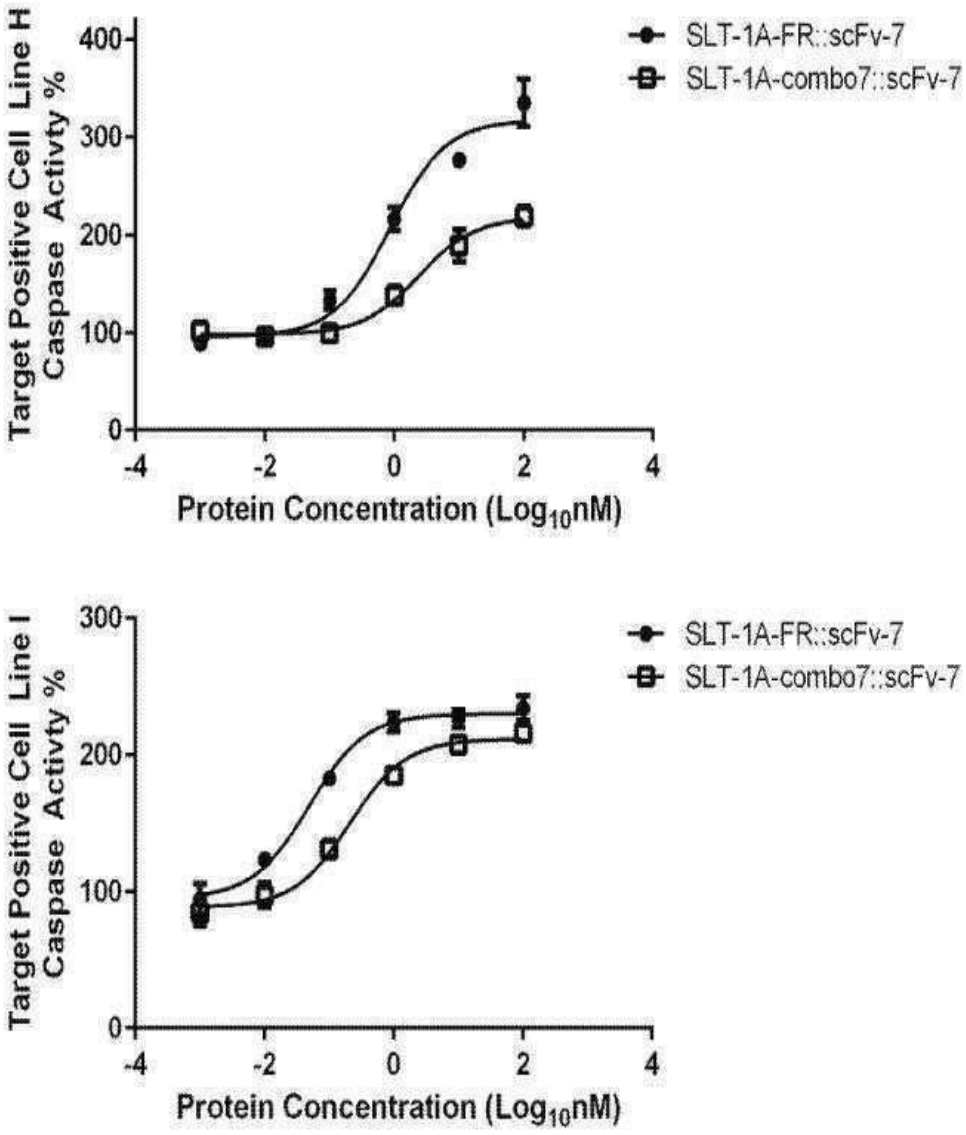
Figure 11. Caspase Activity Induced by Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention





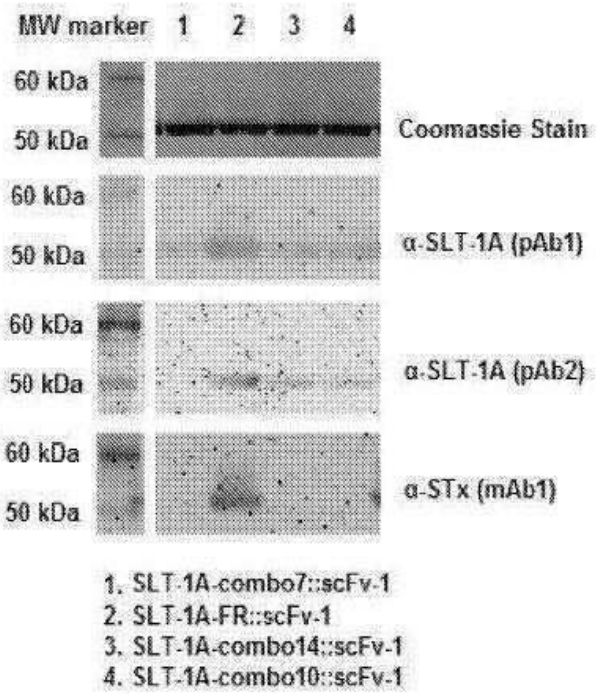
도면12

Figure 12. Caspase Activity Induced by an Exemplary Cell-Targeting Molecule of the Invention



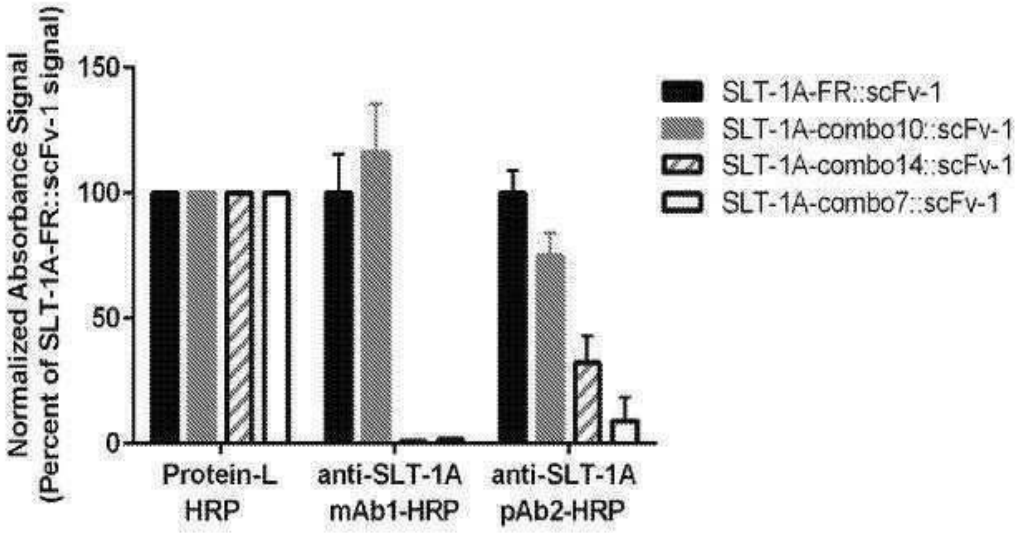
도면13

Figure 13. Relative Antigenicities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention under denaturing conditions in Western Blots



도면14

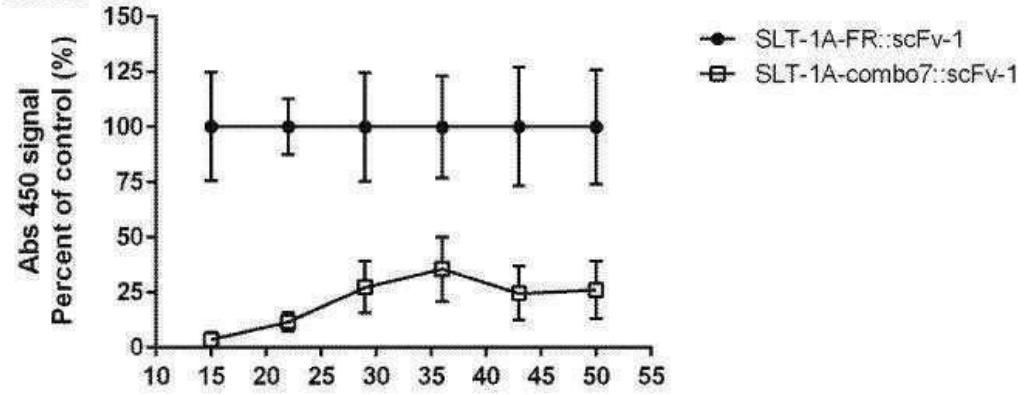
Figure 14. Relative Antigenicities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention under native conditions in ELISAs



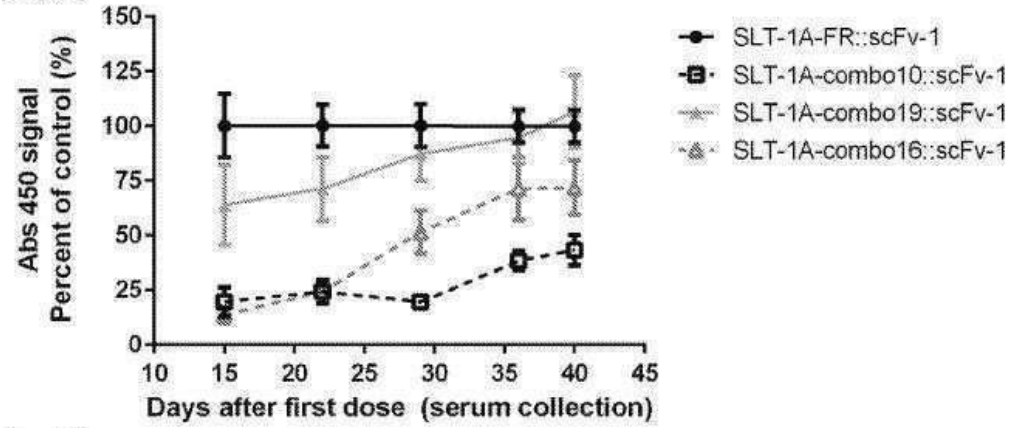
도면15

Figure 15. Relative Immunogenicities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention

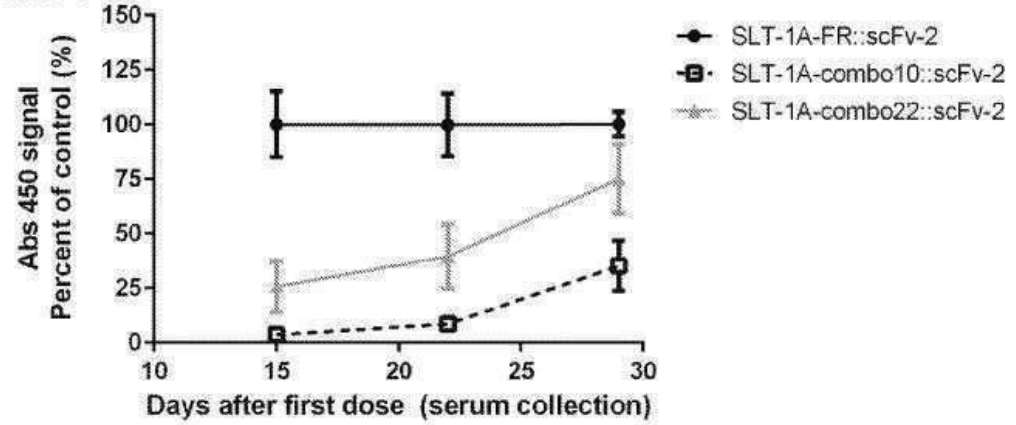
Panel A



Panel B



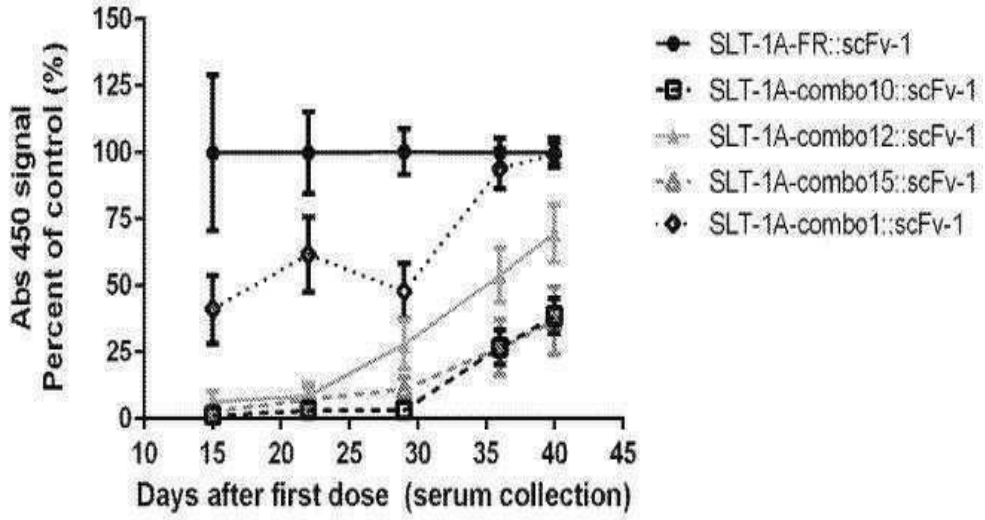
Panel C



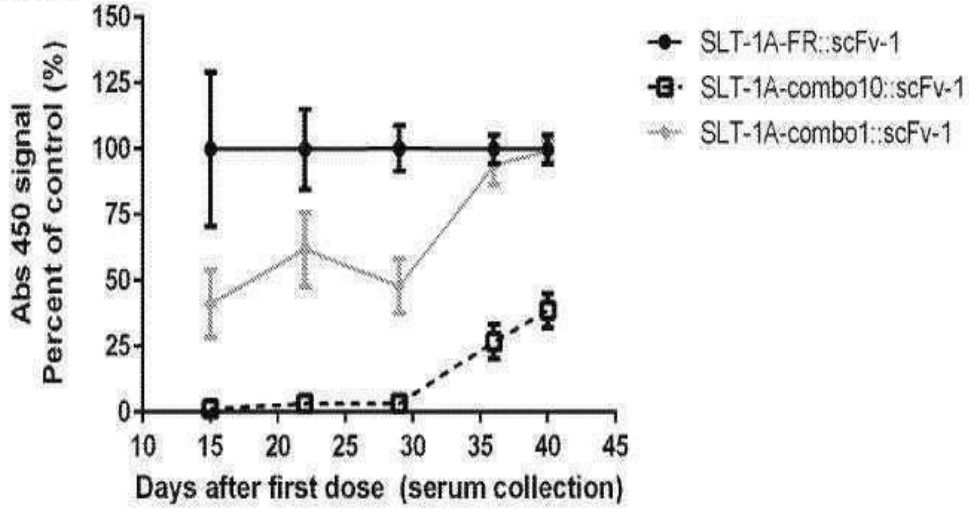
도면16

Figure 16. Relative Immunogenicities of Exemplary Cell-Targeting Molecules of the Invention

Panel A

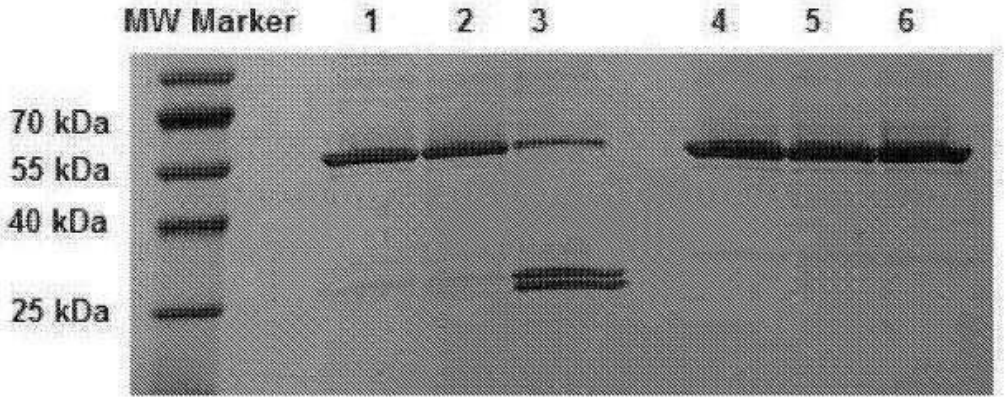


Panel B



도면17

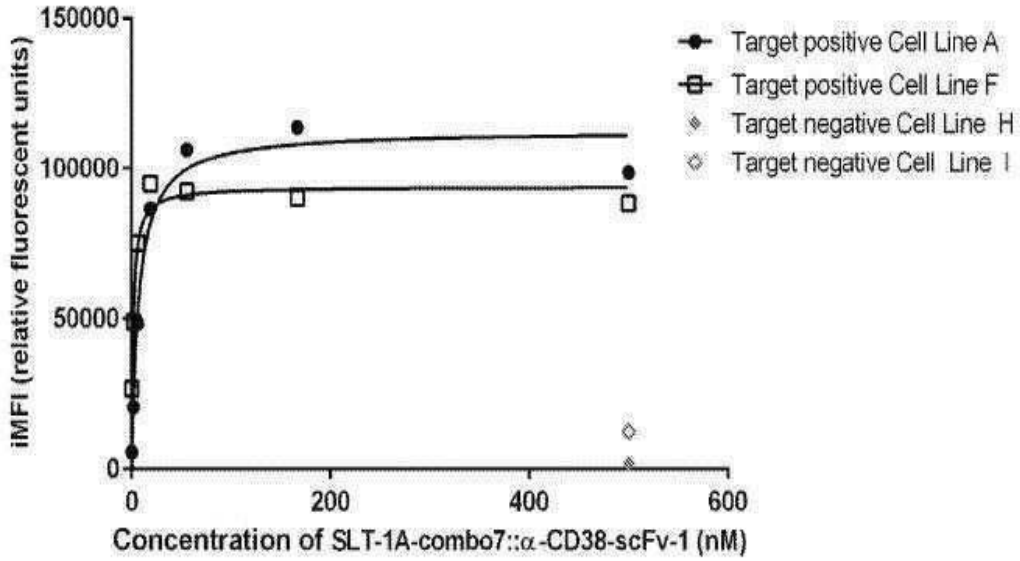
Figure 17. *In Vitro* Furin-Cleavage Analysis: Disruption of the Furin-Cleavage Motif at the Carboxy-terminus of the Shiga Toxin A1 Fragment Region Results in Resistance to Proteolytic Cleavage by Human Furin Compared to a Wild-Type Shiga Toxin Effector Polypeptide



1. SLT-1A-WT::scFv-9 4°C, no furin
2. SLT-1A-WT::scFv-9 30°C, 30 hours, no furin
3. SLT-1A-WT::scFv-9 30°C, 30 hours, 0.5 U/μg furin
4. SLT-1A-FR::scFv-9 4°C, no furin
5. SLT-1A-FR::scFv-9 30°C, 30 hours, no furin
6. SLT-1A-FR::scFv-9 30°C, 30 hours, 0.5 U/μg furin

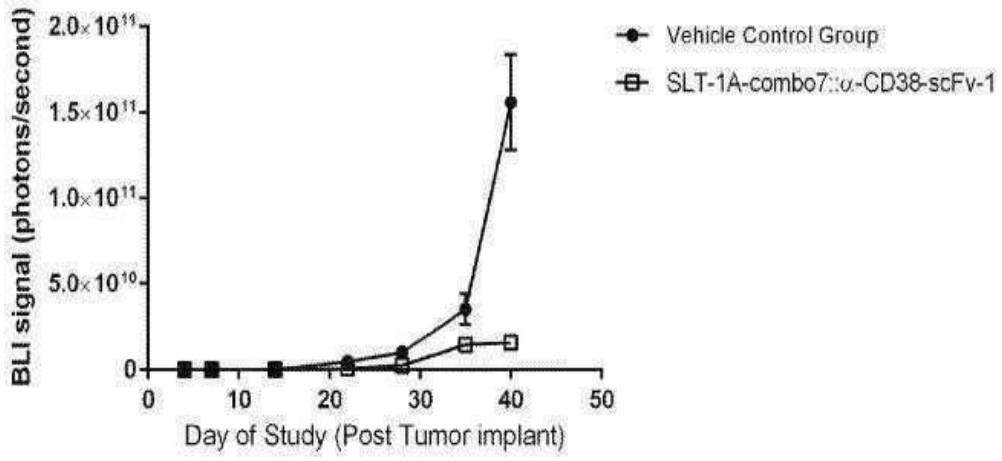
도면18

Figure 18. Cell-Binding Affinities and Specificities of an Exemplary Cell-Targeting Molecule of the Present Invention



도면19

Figure 19. Disseminated Tumor Xenograft Results: SLT-1A-combo7::αCD38-scFv-1 Treatment Reduced Disseminated Tumor Burdens *In Vivo*



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MOLECULAR TEMPLATES, INC.

<120> DE-IMMUNIZED, SHIGA TOXIN A SUBUNIT SCAFFOLDS AND CELL-TARGETING MOLECULES COMPRISING THE SAME

<130> 15-02PCT

<140> PCT/US2016/034778

<141> 2016-05-27

<150> 62/168,758

<151> 2015-05-30

<150> 62/168,759

<151> 2015-05-30

<150> 62/168,760

<151> 2015-05-30

<150> 62/168,761

<151> 2015-05-30

<150> 62/168,762

<151> 2015-05-30

<150> 62/168,763

<151> 2015-05-30

<160> 594

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<

211> 293

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 1

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg Met Ala Ser Asp Glu

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

<210> 2
<211> 293
<212> PRT
<213> Shigella dysenteriae
<400> 2
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

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

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

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg Met Ala Ser Asp Glu

245 250 255

Phe Pro Ser Met Cys Pro Ala Asp Gly Arg Val Arg Gly Ile Thr His

260 265 270

Asn Lys Ile Leu Trp Asp Ser Ser Thr Leu Gly Ala Ile Leu Met Arg

275 280 285

Arg Thr Ile Ser Ser

290

<210> 3

<211> 297

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 3

Asp Glu Phe Thr Val Asp Phe Ser Ser Gln Lys Ser Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Ser Ile Arg Ser Ala Ile Ser Thr Pro Leu Gly Asn Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ile Ser Leu Asn Val Arg Gly Leu Asp Pro Tyr Ser Glu Arg Phe

50 55 60

Asn His Leu Arg Leu Ile Met Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Ala Gly

65 70 75 80

Phe Ile Asn Thr Glu Thr Asn Ile Phe Tyr Arg Phe Ser Asp Phe Ser

85 90 95

His Ile Ser Val Pro Asp Val Ile Thr Val Ser Met Thr Thr Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Ser Ser Leu Gln Arg Ile Ala Asp Leu Glu Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Gly Arg His Ser Leu Val Gly Ser Tyr Leu Asp Leu Met Glu

130 135 140

Phe Arg Gly Arg Ser Met Thr Arg Ala Ser Ser Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Ile Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Pro Ala Leu Ser Glu Ala Ser Pro Leu Tyr Thr Met Thr

180 185 190

Ala Gln Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Ile Ser Asn Val

195 200 205

Leu Pro Glu Tyr Arg Gly Glu Glu Gly Val Arg Ile Gly Arg Ile Ser

210 215 220

Phe Asn Ser Leu Ser Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Val Ile Leu Asn

225 230 235 240

Cys His Ser Thr Gly Ser Tyr Ser Val Arg Ser Val Ser Gln Lys Gln

245 250 255

Lys Thr Glu Cys Gln Ile Val Gly Asp Arg Ala Ala Ile Lys Val Asn

260 265 270

Asn Val Leu Trp Glu Ala Asn Thr Ile Ala Ala Leu Leu Asn Arg Lys

275 280 285

Pro Gln Asp Leu Thr Glu Pro Asn Gln

290 295

<210> 4

<211> 251

<212> PRT

<213> Shigella dysenteriae

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 5
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 5
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

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

85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

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

210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 6
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 6
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

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

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 7

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 7

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 8

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 8

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

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

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

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 9
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 9
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

85 90 95

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 10
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 10
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 11

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 11

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg

245 250

<210> 12

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 13

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 13

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 14

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 14

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

1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 15

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 15

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 16

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 16

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 17

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 17

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 18
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 18

```
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1               5                  10                  15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
```

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 19

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Gly Ile Leu Gly Asp Val Phe Thr Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 20

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 21
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 21
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 22

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 22

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 23

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 23

Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 24

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 25

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 25

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 26

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

<210> 27
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 27
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

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

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 28

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 29

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 29

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 30
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 30

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 31
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 31
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

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

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

<210> 32

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 32

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 33

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 33

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

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

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

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys

260 265 270

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

275 280 285

Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn

325 330 335

Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg

340 345 350

Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr

355 360 365

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

370 375 380

Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe

420 425 430

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

435 440 445

Arg Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp
450 455 460
Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val
465 470 475 480

Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser
485 490 495
Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
500 505 510

<210> 34
<211> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 34

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

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

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

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

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

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

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser

450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile

465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser

<210> 35

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 35

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320
Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

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

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

450 455 460
Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Ala

<210> 36
<211> 521
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 36

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

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

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

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
            180                 185                 190
Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
        195                 200                 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
```

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
465 470 475 480
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
485 490 495

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
500 505 510
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
515 520

<210> 37
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 37
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

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

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

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

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

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

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp

405 410 415

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

420 425 430

Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

435 440 445

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

450 455 460

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

465 470 475 480

Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 38

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 38

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp

290 295 300

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320
Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

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

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

450 455 460
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480
Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
485 490 495
Ile Lys

<210> 39
<211> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 39

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

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

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

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205
Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr
275 280 285

Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
290 295 300

Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
305 310 315 320

Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
325 330 335

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu
340 345 350

Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr
355 360 365

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
385 390 395 400

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
405 410 415

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
420 425 430

Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
435 440 445

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
450 455 460

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ala

<210> 40
<211> 513
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 40
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg

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

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

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

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

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

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

370 375 380
Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
385 390 395 400
Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

405 410 415

Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu

420 425 430

Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr

435 440 445

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

450 455 460

Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp

465 470 475 480

Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp

485 490 495

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

500 505 510

Ala

<210> 41

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 41

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr

290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr

305 310 315 320

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala
340 345 350

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

Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys
420 425 430
Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr
435 440 445
Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys
450 455 460
Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala
465 470 475 480

Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp
485 490 495
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 42
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 42

```
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1               5                  10                  15

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

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

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

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr

290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys

420 425 430

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

435 440 445

Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys

450 455 460

Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala

465 470 475 480

Ile Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp

485 490 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 43

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 43

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp
405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser

450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile

465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser

<210> 44

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 44

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

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

435 440 445
Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser

<210> 45
<211> 499

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 45
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

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

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

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

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser

450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile

465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser

<210> 46

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 46

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser

450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile

465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser

<210> 47

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 47

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

370 375 380

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp
420 425 430
Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn
435 440 445
Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser

<210> 48
<211> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 48
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile

20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

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

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

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

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

275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser

450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile

465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser

<210> 49

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 49

Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255
Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

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

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

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

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser

<210> 50

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 50

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp

405 410 415

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

450 455 460
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser

<210> 51
<211> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 51
Met Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80
Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

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

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

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

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser

450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile

465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser

<210> 52

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 52

Met Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr

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

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

435 440 445
Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser

<210> 53

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 53

Met Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp
420 425 430

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

435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser

450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile

465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser

<210> 54

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 54

Met Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

420 425 430
Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn
435 440 445
Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480
Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr

485 490 495
Val Ser Ser

<210> 55
<211> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 55
Met Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

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

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

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

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

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
```

290 295 300

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

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

Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp
420 425 430
Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn
435 440 445
Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser

<210> 56
<211> 510
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 56

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

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

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

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

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

<210> 57

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 57

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro

370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser

385 390 395 400

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

450 455 460
Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Ala

<210> 58
<211> 512
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 58
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

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

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

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

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

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro

370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln

420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly

435 440 445

Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

<210> 59

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 59

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr
305 310 315 320

Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
385 390 395 400

Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly
435 440 445

Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys
450 455 460

Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480

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

485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

Ala

<210> 60

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 60

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Asn Leu Val Pro Met

35 40 45

Val Ala Thr Val Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro

370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser

385 390 395 400

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

450 455 460
Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Ala

<210> 61
<211> 513
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 61
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

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

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

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

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

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro

370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln

420 425 430

Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly

435 440 445

Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

Ala

<210> 62

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 62

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

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

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

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

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

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

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

<210> 63

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 63

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro

370 375 380

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser

385 390 395 400

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

450 455 460
Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala
465 470 475 480
Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly
485 490 495
Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
Ala

<210> 64
<211> 512
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 64
Met Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly
1 5 10 15
Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
20 25 30
Tyr Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

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

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

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

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

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

Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe

305 310 315 320

Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn

325 330 335

Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg

340 345 350

Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr

355 360 365

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

370 375 380

Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe

420 425 430

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

435 440 445

Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp

450 455 460

Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val

465 470 475 480

Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser

485 490 495

Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg

500 505 510

<210> 65

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 65

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

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

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

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

Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Ala Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys
260 265 270

Thr Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro
275 280 285

Leu Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser
290 295 300

Gly Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe
305 310 315 320

Thr Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn
325 330 335

Leu Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg
340 345 350

Phe Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr
355 360 365

Leu Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr
385 390 395 400

Leu Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala
405 410 415

Arg Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe
420 425 430

Arg Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly
435 440 445

Ala Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp
450 455 460

Gly Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val
465 470 475 480

Arg Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser

485 490 495

Val Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg

500 505 510

<210> 66

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 66

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
420 425 430

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
435 440 445

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
450 455 460

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
465 470 475 480

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
485 490 495

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
500 505 510

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 67

<211> 520

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 67

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly

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

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

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

305 310 315 320
Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

515 520

<210> 68

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 68

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met
260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
275 280 285

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
290 295 300

Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
305 310 315 320

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
325 330 335

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
385 390 395 400

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His
420 425 430

Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
435 440 445

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
450 455 460

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg
465 470 475 480

Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 69

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 69

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp

405 410 415

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His
420 425 430

Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
435 440 445

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
450 455 460

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

465 470 475 480

Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495

Ser Ser

<210> 70

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 70

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125
Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

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

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

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

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp

405 410 415

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

420 425 430

Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

435 440 445

Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

450 455 460

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

465 470 475 480

Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 71

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 71

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

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

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

450 455 460
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg
465 470 475 480
Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 72

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 72

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
450 455 460
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480
Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
485 490 495
Ile Lys

<210> 73
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 73
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

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

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

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

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

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

370 375 380

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
450 455 460
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480
Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
485 490 495
Ile Lys

<210> 74
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 74
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

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

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

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

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

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320

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

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
450 455 460
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480
Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
485 490 495
Ile Lys

<210> 75
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 75

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

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

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

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
450 455 460
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

465 470 475 480

Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

485 490 495

Ile Lys

<210> 76

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 76

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
450 455 460
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480
Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
485 490 495
Ile Lys

<210> 77
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 77
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95
Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110
Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

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

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

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

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

325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

485 490 495

Ile Lys

<210> 78

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 78

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365

Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
385 390 395 400

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
405 410 415

Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
435 440 445

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
450 455 460

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480

Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
485 490 495

Ile Lys

<210> 79

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 79

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu
260 265 270

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
275 280 285

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp
290 295 300

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
340 345 350

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His
355 360 365

Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
370 375 380

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
385 390 395 400

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
405 410 415

Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
435 440 445

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
450 455 460
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480
Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
485 490 495
Ile Lys

<210> 80
<211> 513
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 80
Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15
Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30
Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45
Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

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

Val Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

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

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

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

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

355 360 365

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

405 410 415

Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu

420 425 430

Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr

435 440 445

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

450 455 460

Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp

465 470 475 480

Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp

485 490 495

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

500 505 510

Ala

<210> 81

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 81

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp

35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr
275 280 285
Ile Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu

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

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

420 425 430
Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
435 440 445
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
450 455 460
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

485 490 495
Val Ser Ala

<210> 82

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 82

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser

195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 83
Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His
1 5

<210> 84
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 84
Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr
1 5 10

<210> 85
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 85

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

1 5 10

<210> 86

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 86

Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10

<210> 87

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 87

Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5 10

<210> 88

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 88

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe

1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 89

Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 90

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 90

Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr

1 5 10

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 91

Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 92

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 92

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 93

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 93

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 94

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp

1 5

<210> 95

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 95

Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly

1 5 10 15

<210> 96

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 96

Gly Ser Ile Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 97

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 97

Trp Ile Gly His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr

1 5 10

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 98

Arg Met Glu Leu Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 99

Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 100

Leu Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5 10

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 101

Phe Gln Gly Ser Val Tyr Pro Phe

1 5

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 102

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 103

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

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 104

Ala Gln Leu Arg Pro Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 105

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 106

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 107

Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 108

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His

1 5 10

<210> 109

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 109

Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val

1 5 10

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 110

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp

1 5 10

<210> 111

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 111

Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val

1 5 10

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 112

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His

1 5 10

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 113

Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 114

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 115

Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 116

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 116

Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 117

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 117

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 118
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 119
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5
<210> 120
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 120
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 121
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 121

Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 122

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 123

Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 124

Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn

1 5 10

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 125

Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 126

Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr

1 5 10

<210> 127

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 127

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400

> 128

Gln Met Ser Asn Leu Val Ser

1 5

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 129

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 130

Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 131

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 131

Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Gly Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Arg Arg

1 5 10 15

<210> 132

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 132

Thr Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 133

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 133

Gln Ser Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Leu Ser

1 5 10

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 134

Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5 10

<210> 135

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 135

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr

1 5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 136

Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 137

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 137

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

1 5 10

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 138

Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp Gly Val Leu Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 139

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 140

Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser

1 5 10

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 141

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 142

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Leu His

1 5

<210> 143

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 143

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr

1 5 10

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 144

Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr

1 5

<210> 145

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 145

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 146

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5 10

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 147

His Gln Tyr Leu Ser Ser Trp

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 148

Tyr Glu Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 149

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 149

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

1 5 10 15

Lys Phe

<210> 150

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 150

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

1 5 10

<210> 151

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 151

Gln Ser Ile Val His Ser Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu

1 5 10

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 152

Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5 10

<210> 153

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 153

Phe Gln Gly Ser Gln Phe Pro Tyr

1 5

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 154

Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr Trp Ile His

1 5 10

<210> 155

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 155

Gly Ile Asn Pro Gly Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Arg Arg Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 156

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 156

Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 157

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 157

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Leu Ser

1 5 10 15

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 158

Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 159

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr

1 5

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 160

Gly Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser

1 5 10

<210> 161

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 161

Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 162

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 162

His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp Gly Val Leu Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 163

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 163

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 164

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 164

Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 165

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 166

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Thr

1 5 10

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 167

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

1 5 10 15

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 168

Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 169

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 169

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 170

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 171

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 172

Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His

1 5

<210> 173

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 173

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 174

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 174

Thr Arg Arg Gly Pro Ser Tyr Gly Asn His Gly Ala Trp Phe Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 175

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 175

Glu Asn Val Asp Thr Tyr Val Ser

1 5

<210> 176

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 176

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5 10

<210> 177

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 177

Gly Gln Ser Tyr Arg Tyr Pro Pro

1 5

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 178

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 179

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

1 5 10 15

<210> 180

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 180

Lys Thr Thr Gln Thr Thr Trp Gly Phe Pro Phe

1 5 10

<210> 181

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 181

Arg Ala Ser Gln Gly Val Tyr Gln Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 182

Lys Ala Ser His Leu Tyr Asn

1 5

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 183

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 184

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 185

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 185

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Thr Ala Tyr Thr Asp Tyr
1 5 10

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 186

Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Ser Phe Val Ser
1 5 10

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 187

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 188

Gly Gln Asn Tyr Arg Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 189

Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His

1 5

<210> 190

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 190

Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 191

<211

> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 191

Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 192

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 192

Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala

1 5

<210> 193

<211

> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 193

Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly

1 5 10

<210> 194

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 194

Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro

1 5

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 195

Phe Thr Phe Asn Ser Phe Ala Met Ser

1 5

<210> 196

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 196

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

1 5 10

<210> 197

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 197

Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 198

Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5

<210> 199

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 199

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5 10

<210> 200

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 200

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

1 5

<210> 201

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 201

Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His

1 5

<210> 202

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 202

Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 203

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 203

Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

1 5 10

<210> 204

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 204

Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr
1 5

<210> 205

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 205

Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
1 5 10

<210> 206

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 206

Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr
1 5

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 207

Phe Asp Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 208

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 208

Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr

1 5 10

<210> 209

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 209

Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 210

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 210

Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala

1 5

<210> 211

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 211

Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5 10

<210> 212

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 212

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu

1 5

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 213

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Phe Ser

1 5

<210> 214

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 214

Trp Met Gly Arg Val Ile Pro Phe Leu Gly Ile Ala Asn Ser

1 5 10

<210> 215

<211> 12

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 215

Arg Asp Asp Ile Ala Ala Leu Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 216

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 216

Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 217

Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5 10

<210> 218

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 218

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg

1 5

<210> 219

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 219

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp Met Gln

1 5

<210> 220

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 220

Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr

1 5 10

<210> 221

<211> 12

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 221

Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 222

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 222

Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala

1 5

<210> 223

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 223

Arg Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile

1 5 10

<210> 224

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 224

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr

1 5

<210> 225

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 225

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 226

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 226

Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser

1 5 10 15

<210> 227

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 227

Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser

1 5 10

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 228

Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr

1 5 10

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 229

Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr

1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 230

Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr

1 5

<210> 231

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 231

Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 232

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 232

Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser

1 5 10 15

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 233

Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 234

Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 235

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 235

Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 236

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 236

Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
1 5

<210> 237

<211> 10

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 237

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn

1 5 10

<210> 238

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 238

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

1 5 10 15

Asp

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 239

Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 240

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 240

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala

1 5 10

<

210> 241

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 241

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 242

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 243

Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 244

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 244

Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe

1 5 10

<210> 245

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 245

Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 246

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 246

Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His

1 5 10

<210> 247

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 247

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5 10

<210> 248

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 248

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe

1 5

<210> 249

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 249

Ser Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 250

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 250

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr

1 5 10

<210> 251

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 251

Val Arg Phe Ile Thr Val Val Gly Gly

1 5

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 252

Ser Ser Val Ser Ser Ser His Leu His

1 5

<210> 253

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 253

Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5 10

<210> 254

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 254

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Leu

1 5

<210> 255

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 255

Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5 10

<210> 256

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 256

Trp Leu Thr His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr

1 5 10

<210> 257

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 257

Tyr Gly Tyr Thr Tyr

1 5

<210> 258

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 258

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 259

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 259

Leu Leu Ile Tyr Lys Leu Ser Asn Arg Phe Ser

1 5 10

<210> 260

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 260

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp

1 5

<210> 261

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 261

Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

1 5

<210> 262

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 262

Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr

1 5 10

<210> 263

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 263

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 264

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 264

Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5

<210> 265

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 265

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5 10

<210> 266

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 266

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

1 5

<210> 267

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 267

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

1 5 10

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 268

Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210

> 269

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 269

Tyr Met Gly Leu Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 270

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 270

Arg His Asp Val Gly Tyr Cys Ser Ser Ser Asn Cys Ala Lys Trp Pro

1 5 10 15

Glu Tyr Phe Gln His

20

<210> 271

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 271

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 272

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 272

Leu Leu Ile Tyr Gly His Thr Asn Arg Pro Ala

1 5 10

<210> 273

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 273

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp

1 5 10

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 274

Tyr Pro Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 275

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 275

Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Ser Thr Gly Glu Ser Thr Phe

1 5 10

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 276

Arg Trp Glu Val Tyr His Gly Tyr Val Pro Tyr

1 5 10

<210> 277

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 277

Gln Asp Val Tyr Asn Ala Val Ala

1 5

<210> 278

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 278

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Thr

1 5 10

<210> 279

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 279

Gln Gln His Phe Arg Thr Pro Phe

1 5

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 280

Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly
1 5

<210> 281

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 281

Leu Val Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
1 5 10

<210> 282

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 282

Lys Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr
1 5 10

<210> 283

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 283

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

1 5 10

<210> 284

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 284

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

1 5 10 15

Gly

<210> 285

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 285

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 286

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 286

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 287

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 287

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223 > /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 288

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 289

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 289

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 290

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 290

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

1 5 10 15

Gly

<210> 291

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 291

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 292

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 292

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 293
Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5
<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 294
Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5
<210> 295
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 295
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala
1 5 10
<210> 296
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<400> 296

Leu Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 297
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 297
His Asp Val Gly Tyr Cys Ser Ser Ser Asn Cys Ala Lys Trp Pro Glu
1 5 10 15
Tyr Phe Gln His
20

<210> 298
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 298
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 299

Gly His Thr Asn Arg Pro Ala

1 5

<210> 300

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 300

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 301

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 301

Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly

1 5 10

<210> 302

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 302

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

1 5 10 15

<210> 303

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 303

Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 304

Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His

1 5

<210> 305

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 305

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

1 5 10

<210> 306

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 306

Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 307

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 307

Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 308

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5 10

<210> 309

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 309

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

1 5

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 310

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 311

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 311

Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 312

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 312

Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro

1 5

<210> 313

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 313

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val Gln
1 5 10

<210> 314

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 314

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser
1 5 10

<210> 315

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 315

Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr
1 5

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 316

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His

1 5

<210> 317

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 317

Trp Met Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe

1 5 10

<210> 318

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 318

Arg Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 319

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 319

Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5

<210> 320

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 320

Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5 10

<210> 321

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 321

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 322

Asp Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 323

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 323

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr
1 5 10

<210> 324

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 324

Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 325

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 325

Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5

<210> 326

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 326

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5 10

<210> 327

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 327

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro

1 5

<210> 328

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 328

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ile Met Met

1 5

<210> 329

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 329

Trp Val Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr

1 5 10

<210> 330

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 330

Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 331

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 331

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 332

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 332

Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5 10

<210> 333

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 333

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Arg
1 5

<210> 334

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 334

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Phe Leu His
1 5 10

<210> 335

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 335

Trp Ile Asn Pro Asp Asn Gly Asn Thr Val Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 336

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 336

Arg Asp Tyr Thr Tyr Glu Lys Ala Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 337

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 337

Arg Ala Ser Gly Asn Ile Tyr Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 338

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 338

Asp Ala Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 339

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 339

Gln His Phe Trp Ser Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 340

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 340

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

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

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

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

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

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 341
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 341
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

85 90 95

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 342
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 342
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 343

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 343

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Leu Gly Phe
35 40 45

Val Phe Thr Leu Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 344

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 344

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 345

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 345

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 346

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 346

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

1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 347

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 347

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 348

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 348

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Ala Pro Ile Glu Ala Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Ala Ala Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 349

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 349

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 350

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 350

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 351

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 351

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 352

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 352

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 353
<211> 260
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 353
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ile Leu Arg Phe Ser Val Ala His Lys Ala Ser
245 250 255
Ala Val Ala Ala
260

<210> 354

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 354

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

245 250 255

Ala Ser Ala Val Ala Ala

260

<210> 355

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 355

Lys Glu Phe Ile Leu Arg Phe Ser Val Ala His Lys Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg

245 250

<210> 356

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 356

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Asn Leu Val Pro Met Val

35 40 45

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

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 357

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 357

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Asn Leu Val Pro Met
35 40 45

Val Ala Thr Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 358

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 358

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Leu Gly Phe
35 40 45

Val Phe Thr Leu Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

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

<210> 359

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 359

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

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

100 105 110

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

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

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 360
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 360
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 361

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 361

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg

245 250

<210> 362

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 362

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg

245 250

<210> 363

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 363

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Ala Pro Ile Glu Ala Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Ala Ala Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 364

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 364

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 365

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 365

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 366
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 366
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 367
<211> 251

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 367
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
245 250

<210> 368
<211> 260
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 368

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

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ile Leu Arg Phe Ser Val Ala His Lys Ala Ser

245 250 255

Arg Val Ala Arg

260

<210> 369

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 369

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

245 250 255

Ala Ser Arg Val Ala Arg

260

<210> 370

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 370

Lys Glu Phe Ile Leu Arg Phe Ser Val Ala His Lys Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 371

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 371

Ala Glu Phe Ile Leu Arg Phe Ser Val Ala His Lys Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 372

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 372

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Asn Leu Val Pro Met Val
35 40 45

Ala Thr Val Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 373
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 373
Lys Glu Phe Ile Leu Arg Phe Ser Val Ala His Lys Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 374
<211> 251

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 374
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Asn Leu Val Pro Met
35 40 45

Val Ala Thr Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 375
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 375

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

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 376

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 376

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Leu Gly Phe
35 40 45

Val Phe Thr Leu Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 377

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 377

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Leu Gly Phe

35 40 45

Val Phe Thr Leu Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

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

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

<210> 378
<211> 251

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 378
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 379
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 379

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ile Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 380

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 380

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 381

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 381

Met Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 382

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 382

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

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

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

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

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 383

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 383

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 384
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 384

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 385
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 385
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ile Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

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

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

<210> 386
<211> 251

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 386
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 387

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 387

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Ile Ala Ala Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 388

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 388

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 389
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 389
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 390

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 390

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

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 391

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 391

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Ala Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 392

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 392

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 393

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 393

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Thr Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

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

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

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

<210> 394

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 394

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

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

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

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
```

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 395

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 395

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Val Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 396

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 396

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Val Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 397
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 397
Met Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Val Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 398

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 398

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 399

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 399

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Glu Gly Arg

50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr

65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe

85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met

130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu

145 150 155 160

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

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 400
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 400
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220
Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240
Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 401
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 401
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 402

<211

> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 402

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 403

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 403

Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ile Ala Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 404

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 404

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 405
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 405

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

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

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

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

<210> 406

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 406

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 407

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 407

Met Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 408

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 408

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 409

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 409

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

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

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

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

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 410

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 410

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 411
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 411
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 412

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 412

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 413
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 413

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

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

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

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
```

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 414

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 414

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 415

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 415

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ile Ile Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 416
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 416
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 417

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 417

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Cys Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 418

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 418

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 419

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 419

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 420

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 420

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

1 5 10 15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 421

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 421

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 422

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 422

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 423

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 423

Met Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 424
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 424

```
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1               5                  10                  15

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

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

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

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
```

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 425

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 425

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 426

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 426

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 427
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 427
Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 428
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 428

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 429

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 429

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Ala Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 430

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 430

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

245 250

<210> 431

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 431

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 432

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 432

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Ala Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 433
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 433
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 434
<211> 251

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 434
Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Ile Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

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

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

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

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala
245 250

<210> 435
<211> 260
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 435

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

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

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

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

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ile Leu Arg Phe Ser Val Ala His Lys Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala

260

<210> 436

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 436

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Ala Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ile Leu Arg Phe Ser Val Ala His Lys Ala Ser

245 250 255

Ala Val Ala Ala

260

<210> 437

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 437

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

245 250 255

Ala Ser Ala Val Ala Ala

260

<210> 438

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 438

Met Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ile Ile Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Ala Thr Asn Asn Ala Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Ala Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Ala Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

245 250 255

Ala Ser Ala Val Ala Ala

260

<210> 439

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 439

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

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

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

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

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
385 390 395 400
Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
405 410 415
Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro

420 425 430

Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser

435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp

450 455 460

Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala

465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe

485 490 495

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

500 505 510

<210> 440

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 440

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

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

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
435 440 445
Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
450 455 460
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
465 470 475 480
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
485 490 495

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515

<210> 441
<211> 512
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 441
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly

370 375 380

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser

435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp

450 455 460

Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala

465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe

485 490 495

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

500 505 510

<210> 442

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 442

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Asn Leu Val Pro Met Val

35 40 45

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

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly

370 375 380

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser

435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp

450 455 460

Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala

465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe

485 490 495

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

500 505 510

<210> 443

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 443

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

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

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

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

355 360 365

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

Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala
435 440 445
Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly
450 455 460
Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg
465 470 475 480
Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val
485 490 495

Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
500 505 510

<210> 444
<211> 511
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 444
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

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

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

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

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

275 280 285

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

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

Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser
420 425 430
Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro
435 440 445
Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala
450 455 460
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
465 470 475 480

Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile
485 490 495
Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
500 505 510

<210> 445

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 445

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

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

Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

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

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

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln
130 135 140

Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr

195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
225 230 235 240
Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser
245 250 255
Gly Gly Ala Pro Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr
260 265 270

Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
275 280 285
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
290 295 300
Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr
305 310 315 320
Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu
325 330 335

Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe
340 345 350
Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu
355 360 365
Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser
370 375 380
Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu
385 390 395 400

Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg
405 410 415
Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg
420 425 430
Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala
435 440 445

Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly
450 455 460

Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg
465 470 475 480
Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val
485 490 495
Ala Leu Ile Leu Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg
500 505 510

<210> 446
<211> 511
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 446
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Gln
260 265 270
Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
275 280 285
Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Val His Trp Val
290 295 300
Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
325 330 335
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser
340 345 350
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Tyr
355 360 365

Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
370 375 380

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
385 390 395 400
Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Thr Ile Leu
405 410 415
Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser
420 425 430
Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro
435 440 445

Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala
450 455 460
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
465 470 475 480
Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile
485 490 495
Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
500 505 510

<210> 447
<211> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 447
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320
Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400
Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Phe Ser Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Val Ile Pro
420 425 430

Phe Leu Gly Ile Ala Asn Ser Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445
Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser
450 455 460
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Ile
465 470 475 480
Ala Ala Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser

<210> 448
<211> 498
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 448

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile

275 280 285

Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val

290 295 300

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

305 310 315 320

Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp

340 345 350

Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr

355 360 365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu

370 375 380

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser

385 390 395 400

Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val

405 410 415

Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

420 425 430

Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys

435 440 445

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

450 455 460

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
465 470 475 480
Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

485 490 495
Ser Ala

<210> 449
<211> 518
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 449
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
275 280 285

Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val
290 295 300

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
305 310 315 320

Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp
340 345 350

Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr
355 360 365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

385 390 395 400

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys

405 410 415

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

420 425 430

Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu

435 440 445

Glu Trp Ile Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn

450 455 460

Glu Met Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser

465 470 475 480

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

485 490 495

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr

500 505 510

Leu Val Thr Val Ser Ala

515

<210> 450

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 450

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Ile Val Leu Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu

275 280 285

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn
305 310 315 320
Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
355 360 365
Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

385 390 395 400
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val
405 410 415
Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Ile
420 425 430
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly
435 440 445
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

450 455 460
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
465 470 475 480
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
485 490 495
Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val Trp Gly
500 505 510
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
515 520

<210> 451
<211> 521
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 451

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu Val

260 265 270

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser

275 280 285

Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Ile Ser Trp Val

290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro

305 310 315 320

Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

325 330 335

Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser

340 345 350

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Lys Phe His

355 360 365

Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

370 375 380

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

405 410 415

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu

420 425 430

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu

435 440 445

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

450 455 460

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
465 470 475 480
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
485 490 495

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr Phe
500 505 510
Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
515 520

<210> 452
<211> 500
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 452
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

```
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
    130                 135                 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225                 230                 235                 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
                245                 250                 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
            260                 265                 270

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
        275                 280                 285
Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met
    290                 295                 300
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr
305                 310                 315                 320
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
                325                 330                 335

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu
            340                 345                 350
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
        355                 360                 365
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln
```

370 375 380

Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala Ser

385 390 395 400

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

405 410 415

Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

420 425 430

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

435 440 445

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met

450 455 460

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

465 470 475 480

Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

485 490 495

Thr Val Ser Ala

500

<210> 453

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 453

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 454
<211> 519
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 454

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

305 310 315 320

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

385 390 395 400

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser

405 410 415

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr

420 425 430

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

435 440 445

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

450 455 460

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu

465 470 475 480

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
485 490 495
Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
500 505 510

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515

<210> 455
<211> 515
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 455
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Met Thr
260 265 270
Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile
275 280 285
Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

290 295 300
Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
305 310 315 320
Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
325 330 335
Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala
340 345 350
Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe

355 360 365
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly
370 375 380
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln

385 390 395 400

Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys

405 410 415

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys

420 425 430

Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr

435 440 445

Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu

450 455 460

Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu

465 470 475 480

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr

485 490 495

Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

500 505 510

Val Ser Ser

515

<210> 456

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 456

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile
305 310 315 320
Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380
Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385 390 395 400

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
405 410 415
Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys
420 425 430
Cys Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr
435 440 445
Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
450 455 460

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr
465 470 475 480
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp Gly
485 490 495
Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
500 505 510

<210> 457
<211> 511
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 457

```
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1               5                  10                  15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
        35                  40                  45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
    50                  55                  60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65                  70                  75                  80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
                85                  90                  95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
            100                 105                 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
        115                 120                 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
    130                 135                 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
```

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
385 390 395 400
Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
405 410 415
Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro
420 425 430
Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser
435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp
450 455 460
Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala

465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe

485 490 495

Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

<210> 458

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 458

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Glu Leu Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys

325 330 335

Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr

355 360 365

Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser

370 375 380

Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val

385 390 395 400

Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415
Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn
435 440 445
Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser
450 455 460
Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile
465 470 475 480
Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 459
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 459
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 460

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 460

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320
Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val

405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430
Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445
Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile

465 470 475 480
Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495
Ser

<210> 461

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 461

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val

260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val

290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro

305 310 315 320

Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

325 330 335

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

340 345 350

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp

355 360 365

Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

385 390 395 400

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

405 410 415

Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

420 425 430

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val
435 440 445
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
450 455 460

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
465 470 475 480
Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
485 490 495
Lys

<210> 462
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 462
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 463

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 463

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430
Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445

Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile
465 470 475 480
Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495
Ser

<210> 464
<211> 497
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 464

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val

260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val

290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro

305 310 315 320

Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

325 330 335

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

340 345 350

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp

355 360 365

Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

385 390 395 400

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

405 410 415

Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

420 425 430

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val

435 440 445

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

450 455 460

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
465 470 475 480
Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
485 490 495
Lys

<210> 465
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 465
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

```
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225                 230                 235                 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
                245                 250                 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
            260                 265                 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
        275                 280                 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
    290                 295                 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305                 310                 315                 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
                325                 330                 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
            340                 345                 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
        355                 360                 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
    370                 375                 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
```

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 466

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 466

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
385 390 395 400
Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
405 410 415
Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro
420 425 430
Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser
435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp
450 455 460
Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
465 470 475 480
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe
485 490 495
Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
500 505 510

<210> 467
<211> 511
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 467

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

305 310 315 320

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys

370 375 380

Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

385 390 395 400

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

405 410 415

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

420 425 430

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr

435 440 445

Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

450 455 460

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr

485 490 495

Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 468

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 468

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Glu Leu Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys
325 330 335
Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr
340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
355 360 365
Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
370 375 380
Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val
385 390 395 400
Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
405 410 415

Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn

435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser

450 455 460

Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile

465 470 475 480

Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

485 490 495

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 469

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 469

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

305 310 315 320

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
385 390 395 400

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
405 410 415
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
420 425 430
Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
435 440 445
Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
450 455 460

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
465 470 475 480
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
485 490 495
Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515

<210> 470
<211> 515
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 470
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Met Thr

260 265 270

Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile

275 280 285

Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

290 295 300

Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

305 310 315 320

Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

325 330 335

Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala

340 345 350

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe

355 360 365

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly

370 375 380

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln

385 390 395 400

Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys

405 410 415

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys

420 425 430

Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr

435 440 445

Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu

450 455 460

Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu

465 470 475 480

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr

485 490 495

Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

500 505 510

Val Ser Ser

515

<210> 471

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 471

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285
Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile
305 310 315 320
Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350
Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380
Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385 390 395 400
Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

405 410 415
Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys

420 425 430

Cys Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr

435 440 445

Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

450 455 460

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr

465 470 475 480

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp Gly

485 490 495

Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

500 505 510

<210> 472

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 472

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile

275 280 285

Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met

290 295 300

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr

305 310 315 320

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu

340 345 350

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
355 360 365
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln
370 375 380
Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala Ser

385 390 395 400
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
405 410 415
Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
420 425 430
Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
435 440 445
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met

450 455 460
Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
465 470 475 480
Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
485 490 495
Thr Val Ser Ala
500

<210> 473
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 473
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Ile Thr Leu Lys
260 265 270
Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

275 280 285

Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

290 295 300

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Thr His Ile

305 310 315 320

Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala Leu Arg Ser Arg Leu

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Asn Asn Gln Val Leu Leu Lys Ile Ala

340 345 350

Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Tyr Gly Tyr

355 360 365

Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly

370 375 380

Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser

385 390 395 400

Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu

405 410 415

Tyr Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly

420 425 430

Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Leu Ser Asn Arg Phe Ser Gly

435 440 445

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

450 455 460

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser

465 470 475 480

Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu

485 490 495

Ile Lys

<210> 474

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 474

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
275 280 285
Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val
290 295 300
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
305 310 315 320

Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp
340 345 350
Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr
355 360 365
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu
370 375 380

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
385 390 395 400
Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
405 410 415
Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
420 425 430
Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys
435 440 445

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

450 455 460

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

465 470 475 480

Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ala

<210> 475

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 475

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 476
<211> 497
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 476
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser

305 310 315 320

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
370 375 380

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
385 390 395 400
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Leu His Ala
420 425 430
Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
435 440 445

Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
450 455 460
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Ile
465 470 475 480
Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
485 490 495
Ser

<210> 477
<211> 497
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 477

```
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1               5                  10                  15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
        35                  40                  45
Leu Phe Ala Val Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Gly Arg Phe
    50                  55                  60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65                  70                  75                  80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
                85                  90                  95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
            100                 105                 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
        115                 120                 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
    130                 135                 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
                245                 250                 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
            260                 265                 270
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
        275                 280                 285
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val
    290                 295                 300
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro
305                 310                 315                 320

Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
                325                 330                 335
Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
            340                 345                 350
Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg His Trp
        355                 360                 365
Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
    370                 375                 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
385                 390                 395                 400
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
                405                 410                 415
Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
            420                 425                 430
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val
        435                 440                 445

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
    450                 455                 460
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
465                 470                 475                 480
Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
```

485 490 495

Lys

<210> 478

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 478

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 479
<211> 500
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 479
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

```
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
            100                 105                 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
        115                 120                 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
    130                 135                 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225                 230                 235                 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
                245                 250                 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
            260                 265                 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
        275                 280                 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
    290                 295                 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
305                 310                 315                 320

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
                325                 330                 335
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
```

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

370 375 380

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

385 390 395 400

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro

420 425 430

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

435 440 445

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

450 455 460

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly

465 470 475 480

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser Ala

500

<210> 480

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 480

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Gly Ile Leu Gly Asp Val Phe Thr Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly

370 375 380

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

385 390 395 400

Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val

405 410 415

Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro

420 425 430

Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser

435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp

450 455 460

Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala

465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe

485 490 495

Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

<210> 481

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 481

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly

370 375 380

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

385 390 395 400

Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val

405 410 415

Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro

420 425 430

Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser

435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp
450 455 460
Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
465 470 475 480
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe

485 490 495
Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 482
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 482
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 483

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 483

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
305 310 315 320
Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
385 390 395 400

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
405 410 415
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
420 425 430
Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
435 440 445
Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
450 455 460

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
465 470 475 480
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
485 490 495
Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515

<210> 484

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 484

```
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1               5                  10                  15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
            20                  25                  30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
        35                  40                  45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
    50                  55                  60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65                  70                  75                  80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
                85                  90                  95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
            100                 105                 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
        115                 120                 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
    130                 135                 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
```

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 485

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 485

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495
Ser Ser

<210> 486
<211> 500
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 486
Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

305 310 315 320

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

370 375 380

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

385 390 395 400

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro

420 425 430

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

435 440 445

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

450 455 460

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly

465 470 475 480

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

485 490 495

Val Ser Ser Ala

500

<210> 487

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 487

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile

275 280 285
Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met
290 295 300
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr
305 310 315 320
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu

340 345 350
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
355 360 365
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln
370 375 380
Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala Ser
385 390 395 400
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

405 410 415
Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
420 425 430
Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
435 440 445
Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met
450 455 460
Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

465 470 475 480
Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

485 490 495

Thr Val Ser Ala

500

<210> 488

<211> 515

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 488

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Met Thr

260 265 270

Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile

275 280 285

Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

290 295 300

Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

305 310 315 320

Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

325 330 335

Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala

340 345 350

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe

355 360 365

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Ser Thr Ser Gly

370 375 380

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln

385 390 395 400

Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys

405 410 415

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys
420 425 430
Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr
435 440 445
Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
450 455 460

Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
465 470 475 480
Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr
485 490 495
Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
500 505 510
Val Ser Ser
515

<210> 489
<211> 511
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 489
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Val His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Trp Phe Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly

115 120 125
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Gln Ile Val Leu Ser Gln
130 135 140
Ser Pro Thr Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
145 150 155 160
Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175
Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala

180 185 190
Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
195 200 205
Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln Trp Ile Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
225 230 235 240
Leu Glu Leu Lys Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser

245 250 255
Gly Gly Ala Pro Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr
260 265 270
Tyr Val Asp Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu
275 280 285
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly
290 295 300
Ile Gly Asp Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr

305 310 315 320
Leu Gly Arg Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu

325 330 335

Tyr Val Thr Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe

340 345 350

Ala Asp Phe Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu

355 360 365

Ser Ala Asp Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser

370 375 380

Arg Thr Gly Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu

385 390 395 400

Asp Leu Met Ser His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg

405 410 415

Ala Met Leu Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg

420 425 430

Gln Ile Gln Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala

435 440 445

Ser Tyr Val Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly

450 455 460

Arg Leu Ser Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg

465 470 475 480

Val Gly Arg Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val

485 490 495

Ala Leu Ile Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala

500 505 510

<210> 490

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 490

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

290 295 300
Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ile
305 310 315 320
Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr
340 345 350
Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly

355 360 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380
Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385 390 395 400
Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
405 410 415
Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys

420 425 430
Cys Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr
435 440 445
Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
450 455 460
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr
465 470 475 480
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp Gly

485 490 495
Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

500 505 510

<210> 491

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 491

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly

370 375 380

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

385 390 395 400

Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val

405 410 415

Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro

420 425 430

Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser
435 440 445
Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp
450 455 460
Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala

465 470 475 480
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe
485 490 495
Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
<210> 492
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 492
Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

```
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
        115                 120                 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

    130                 135                 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225                 230                 235                 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
                245                 250                 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Glu Leu Thr

            260                 265                 270
Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
        275                 280                 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln
    290                 295                 300
Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305                 310                 315                 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys

                325                 330                 335
Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr
            340                 345                 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
```

355 360 365

Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser

370 375 380

Gly Glu Gly Ser Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val

385 390 395 400

Gln Pro Ser Gln Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

405 410 415

Leu Ile Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly

420 425 430

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn

435 440 445

Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser

450 455 460

Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile

465 470 475 480

Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

485 490 495

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 493

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 493

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Ile Thr Leu Lys

260 265 270

Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

275 280 285

Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

290 295 300

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Thr His Ile

305 310 315 320

Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala Leu Arg Ser Arg Leu

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Asn Asn Gln Val Leu Leu Lys Ile Ala

340 345 350

Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Tyr Gly Tyr

355 360 365

Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly

370 375 380

Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser

385 390 395 400

Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu

405 410 415

Tyr Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly

420 425 430

Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Leu Ser Asn Arg Phe Ser Gly

435 440 445

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

450 455 460

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser

465 470 475 480

Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu

485 490 495

Ile Lys

<210> 494

<211> 519

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 494

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

305 310 315 320

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

385 390 395 400

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser

405 410 415

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr

420 425 430

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

435 440 445

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

450 455 460

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
465 470 475 480
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
485 490 495

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
500 505 510
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515

<210> 495
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 495
Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile

275 280 285

Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Val

290 295 300

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

305 310 315 320

Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile His Pro Val Glu Glu Asp

340 345 350

Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Arg Val Pro Tyr Thr

355 360 365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu

370 375 380

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser

385 390 395 400

Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val

405 410 415

Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

420 425 430

Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Lys

435 440 445

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

450 455 460

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

465 470 475 480

Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ala

<210> 496

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 496

Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 497
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 497

Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser

<210> 498
<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 498
Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Ala Pro Ile Glu Ala Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Ala Ala Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 499

<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 499

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

245 250 255

Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly

260 265 270

Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

275 280 285

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

290 295 300

Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

305 310 315 320

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val

325 330 335

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
340 345 350
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
355 360 365
Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
370 375 380

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
385 390 395 400
Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
405 410 415
Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
420 425 430
Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp
435 440 445

Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser
450 455 460
Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
465 470 475 480
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met
485 490 495
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 500

<211> 498
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 500
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Cys His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser

<210> 501

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 501

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Ala Pro Glu Glu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
370 375 380
Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
385 390 395 400
Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
405 410 415
Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro

420 425 430
Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser

435 440 445

Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp

450 455 460

Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala

465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe

485 490 495

Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

500 505 510

<210> 502

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 502

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

```
        115                 120                 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
    130                 135                 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225                 230                 235                 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
                245                 250                 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Val Gln Val Thr
            260                 265                 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

        275                 280                 285
Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Phe
    290                 295                 300
Leu Ser Trp Tyr Leu His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile
305                 310                 315                 320
Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
                325                 330                 335
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

            340                 345                 350
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr
        355                 360                 365
```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
385 390 395 400
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr

405 410 415
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
420 425 430
Gly Gly Ile Asn Pro Gly Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Arg Arg Lys Phe
435 440 445
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
450 455 460
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

465 470 475 480
Thr Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
485 490 495
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
500 505

<210> 503
<211> 500
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 503
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Val Leu Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile

275 280 285

Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met

290 295 300

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr

305 310 315 320

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu

340 345 350

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

355 360 365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln

370 375 380

Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala Ser

385 390 395 400

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

405 410 415

Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

420 425 430

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

435 440 445

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met

450 455 460

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

465 470 475 480

Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

485 490 495

Thr Val Ser Ala

500

<210> 504

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 504

Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400
Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Ala

<210> 505

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 505

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Ala Pro Ile Glu Ala Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Ala Ala Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Ala

<210> 506
<211> 499

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 506
Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Ala

<210> 507

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 507

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Ala

<210> 508

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 508

Ala Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser

305 310 315 320

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Ala

<210> 509
<211> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 509
Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
165 170 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
180 185 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
195 200 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
245 250 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
260 265 270
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285
Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

370 375 380

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg

420 425 430

Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile

435 440 445

Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val

450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr

465 470 475 480

Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Ala

<210> 510

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 510

Lys Glu Phe Ile Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

```
        35                  40                  45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
    50                  55                  60
Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65                  70                  75                  80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
                85                  90                  95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
            100                 105                 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
        115                 120                 125
Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
    130                 135                 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190
Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225                 230                 235                 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
                245                 250                 255
Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr
            260                 265                 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
        275                 280                 285
```

Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Thr Trp Tyr Gln
290 295 300
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser
305 310 315 320
Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
325 330 335

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
340 345 350
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
370 375 380
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
385 390 395 400

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val
405 410 415
Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp Arg
420 425 430
Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn Ile
435 440 445
Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val
450 455 460

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile Thr
465 470 475 480
Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val
485 490 495
Ser Ser Ala

<210> 511
<211> 500
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 511

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

275 280 285

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

305 310 315 320

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr

325 330 335

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

340 345 350

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

370 375 380

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

385 390 395 400

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val

405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro

420 425 430

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

435 440 445

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

450 455 460

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly
465 470 475 480
Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
485 490 495
Val Ser Ser Ala
500

<210> 512
<211> 513
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 512
Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser
1 5 10 15
Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser
20 25 30
Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn
35 40 45
Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe
50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly
65 70 75 80
Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser
85 90 95
His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser
100 105 110
Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser
130 135 140

```
His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg
145                 150                 155                 160
Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg
                165                 170                 175
Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met
            180                 185                 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile
    210                 215                 220
Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
225                 230                 235                 240
Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro
                245                 250                 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Ala Ile Gln Met Ser
            260                 265                 270
Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile
        275                 280                 285
Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile Tyr Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
    290                 295                 300
Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val Tyr Asp Ala Lys Thr
305                 310                 315                 320

Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
                325                 330                 335
Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu Gln Thr Glu Asp Ser Gly Asn
            340                 345                 350
Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly
        355                 360                 365
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
    370                 375                 380

Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly
```

385 390 395 400

Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr

405 410 415

Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Phe Leu His Trp Val Arg Gln Arg

420 425 430

Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asn Pro Asp Asn Gly

435 440 445

Asn Thr Val Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Gly Thr Ala Ser Leu Thr Ala

450 455 460

Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser

465 470 475 480

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg Arg Asp Tyr Thr Tyr Glu

485 490 495

Lys Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

500 505 510

Thr

<210> 513

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 513

Ala Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp Ser

1 5 10 15

Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp Asn

35 40 45

Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg Phe

50 55 60

Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr Gly

65 70 75 80

Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95

His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met

115 120 125

Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

130 135 140

His Ser Ala Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu Arg

145 150 155 160

Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165 170 175

Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Arg Ser Tyr Val Met

180 185 190

Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg Ile

210 215 220

Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu

225 230 235 240

Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys Pro

245 250 255

Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Asp Ile Gln Leu Thr

260 265 270

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile

275 280 285

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr

290 295 300

Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
305 310 315 320
Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
325 330 335
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
340 345 350
Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro

355 360 365
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly
370 375 380
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln
385 390 395 400
Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
405 410 415
Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn

420 425 430
Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met Gly Trp Ile
435 440 445
Asn Pro Asn Thr Gly Glu Pro Thr Phe Asp Asp Asp Phe Lys Gly Arg
450 455 460
Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile
465 470 475 480
Ser Ser Leu Lys Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg Ser

485 490 495
Arg Gly Lys Asn Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
500 505 510
Val Thr Val Ser Ser
515

<210> 514
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 514

Lys Asp Glu Leu

1

<210> 515

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 515

His Asp Glu Leu

1

<210> 516

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 516

Arg Asp Glu Leu

1

<210> 517

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 517

Trp Asp Glu Leu

1

<210> 518

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 518

Tyr Asp Glu Leu

1

<210> 519

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 519

His Glu Glu Leu

1

<210> 520

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 520

Lys Glu Glu Leu

1

<210> 521

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 521

Arg Glu Glu Leu

1

<210> 522

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 522

Lys Phe Glu Leu

1

<210> 523

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 523

Lys Ile Glu Leu

1

<210> 524

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 524
Asp Lys Glu Leu
1
<210> 525
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 525
Lys Lys Glu Leu
1
<210> 526
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 526
His Asn Glu Leu
1
<210> 527
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 527

His Thr Glu Leu

1

<210> 528

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 528

Lys Thr Glu Leu

1

<210> 529

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 529

His Val Glu Leu

1

<210> 530

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 530

Ala Leu Glu Asp Glu Leu

1 5

<210> 531

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 531

His Ala Glu Asp Glu Leu

1 5

<210> 532

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 532

His Leu Glu Asp Glu Leu

1 5

<210> 533

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 533

Lys Leu Glu Asp Glu Leu

1 5

<210> 534

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 534

Ile Arg Ser Asp Glu Leu

1 5

<210> 535

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 535

Glu Arg Ser Thr Glu Leu

1 5

<210> 536

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 536

Arg Pro Ser Thr Glu Leu

1 5

<210> 537

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 537

Arg Val Lys Arg

1

<210> 538

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 538

Ala Ser Gly Gly Pro Glu

1 5

<210> 539

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(6)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(11)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(16)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(21)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (25)..(26)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(31)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (35)..(36)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (40)..(41)

<223> /replace=" "

<220><

221> VARIANT

<222> (45)..(46)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (50)..(51)

<223> /replace=" "

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(57)

<223> /note="This region may encompass 1-10 'Gly(2-4)Ser'
repeating units"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(59)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 539

Ala Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

35 40 45

Gly Gly Gly Ser Ala Met

50

<210> 540

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(6)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(13)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(20)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (23)..(27)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(34)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (37)..(41)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (44)..(48)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (51)..(55)

<223> /replace=" "

<220><221

> VARIANT

<222> (58)..(62)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (65)..(69)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (72)..(76)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (79)..(83)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (86)..(90)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (93)..(97)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (100)..(104)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (107)..(111)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (114)..(118)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (121)..(125)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (128)..(132)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (135)..(139)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (142)..(146)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (149)..(153)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (156)..(160)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (163)..(167)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (170)..(174)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (177)..(181)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (184)..(188)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (191)..(195)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (198)..(202)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (205)..(209)

<223> /replace=" "

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(210)

<223> /note="This sequence may encompass 1-30 '(Gly)X-Ser'

repeating units, wherein X represents 1-6"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(210)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 540

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
65 70 75 80

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
180 185 190

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Gly Ser

210

<210> 541

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(6)

<223> /replace=" "

<220

><221> VARIANT

<222> (9)..(13)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(20)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (23)..(27)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(34)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (37)..(41)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (44)..(48)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (51)..(55)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (58)..(62)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (65)..(69)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (72)..(76)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (79)..(83)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (86)..(90)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (93)..(97)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (100)..(104)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (107)..(111)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (114)..(118)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (121)..(125)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (128)..(132)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (135)..(139)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (142)..(146)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (149)..(153)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (156)..(160)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (163)..(167)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (170)..(174)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (177)..(181)

<223> /replace=" "

<220><221

> VARIANT

<222> (184)..(188)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (191)..(195)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (198)..(202)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (205)..(209)

<223> /replace=" "

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(210)

<223> /note="This sequence may encompass 1-30 '(Ser)X-Gly'
repeating units, wherein X represents 1-6"
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(210)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations

for variant positions"
<400> 541

```
Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser
1               5                   10                  15
Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser
        35                  40                  45
Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser
65                  70                  75                  80
Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser
                85                  90                  95
Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly
            100                 105                 110
Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser
    130                 135                 140
Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser
                165                 170                 175
Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser
```

180 185 190

Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser
195 200 205

Ser Gly
210

<210> 542
<211> 150
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(150)
<223> /note="This sequence may encompass 1-30 'Gly-Gly-Gly-Gly-Ser' repeating units"
<400> 542

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150

<210> 543

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(30)

<223> /replace=" "

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 543

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

20 25 30

<210> 544

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 544

Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser

1 5 10

<210> 545

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 545

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Glu Phe

1 5 10

<210> 546

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 546

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Lys Gly

1 5 10

<210> 547

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 547

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 548

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 548

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 549

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 549

Ser Arg Ser Ser Gly

1 5

<210> 550

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 550

Ser Gly Ser Ser Cys

1 5

<210> 551

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 551

Ala Met Gly Arg Ser Gly Gly Gly Cys Ala Gly Asn Arg Val Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Ser Cys Gly Gly Leu Asn Leu Gln Ala Met
20 25

<210> 552

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 552

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 553

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 553

Gly Gly Ser
1

<210> 554

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 554

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 555

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 555

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 556

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 556

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 557

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 557

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 558

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 558

Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser

<210> 559

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 559

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Ser Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 560

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 560

Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys

1 5

<210> 561

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 561

His Asp Glu Phe

1

<210> 562

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 562

Arg Asp Glu Phe

1

<210> 563

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 563

His Glu Glu Phe

1

<210> 564

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 564

Lys Ala Glu Leu

1

<210> 565

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 565

Lys Cys Glu Leu

1

<210> 566

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 566

Lys Gly Glu Leu

1

<210> 567

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 567

Lys His Glu Leu

1

<210> 568

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 568

Lys Leu Glu Leu

1

<210> 569

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 569

Lys Asn Glu Leu

1

<210> 570

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 570

Lys Gln Glu Leu

1

<210> 571

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 571

Lys Arg Glu Leu

1

<210> 572

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 572

Lys Ser Glu Leu

1

<210> 573

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 573

Lys Val Glu Leu

1

<210> 574

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 574

Lys Trp Glu Leu

1

<210> 575

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 575

Lys Tyr Glu Leu

1

<210> 576

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 576

Lys Glu Asp Leu

1

<210> 577

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 577

Phe Asp Glu Leu

1

<210> 578

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 578

Lys Asp Glu Phe

1

<210> 579

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 579

His Ala Asp Leu

1

<210> 580

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 580

His Ala Glu Leu

1

<210> 581

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 581

His Ile Glu Leu

1

<210> 582

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 582

Asn Asp Glu Leu

1

<210> 583

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 583

Gln Asp Glu Leu

1

<210> 584

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 584

Arg Glu Asp Leu

1

<210> 585

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 585

Arg Asn Glu Leu

1

<210> 586

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 586

Arg Thr Asp Leu

1

<210> 587

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 587

Arg Thr Glu Leu

1

<210> 588

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 588

Ser Asp Glu Leu

1

<210> 589

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 589

Thr Asp Glu Leu

1

<210> 590

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 590

Ser Lys Glu Leu

1

<210> 591

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 591

Ser Thr Glu Leu

1

<210> 592

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 592

Glu Asp Glu Leu

1

<210> 593

<211> 12

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown: Shiga toxin A1

peptide fragment"

<400> 593

Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg Phe Asn Asn

1 5 10

<210> 594

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown: Shiga toxin A1

peptide fragment"

<400> 594

His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg

1 5 10